

**Universidade de  
Lisboa Faculdade  
de Farmácia**



# **Alegações em Produtos Cosméticos: Que Futuro?**

**Telma Cristina Coração Peixoto**

**Mestrado Integrado em Ciências  
Farmacêuticas**

**2019**



**Universidade de  
Lisboa Faculdade  
de Farmácia**



**Alegações em Produtos Cosméticos:  
Que futuro?**

**Telma Cristina Coração Peixoto**

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências  
Farmacêuticas apresentada à Universidade de Lisboa através da  
Faculdade de Farmácia**

**Orientadora: Professora Doutora Helena Margarida de O.  
Marques Ribeiro**

**2019**



*Ao meu querido avô, Armando Coração*

# Agradecimentos

A presente monografia encerra uma das etapas mais importantes do meu percurso enquanto estudante de ciências farmacêuticas e futura profissional de saúde.

Quero assim, agradecer a todos os que acompanharam o meu percurso desde muito cedo e em especial:

Às minhas amigas e colegas por todas as horas de estudo e festejo.

Ao meu namorado pelo apoio neste último ano de faculdade.

À minha mãe e ao meu irmão pela paciência e pela minha ausência nas épocas de exames.

À professora Helena Ribeiro pela orientação ao longo desta monografia e pela excelente docente que é na forma como “obriga” os estudantes a pensarem fora da caixa.

# Abstract

From the earliest societies, the notion of aesthetics and personal care through the application of products with substances from nature has been present in our daily lives.

Over the past decades there has been growth in technological innovation, allowing the emergence of new cosmetic products and consequently new commercial claims.

The cosmetic and personal care market has grown in recent years, with the European market consuming the most.

Countries like France and Germany dominate Europe's exports to the international market.

In order to safeguard consumer safety both physically and commercially, some documents have been created to lay down rules on such products.

The definition of cosmetic product varies by community or country. There is no global regulatory harmonization of this market. In the European Union, the legal text in force is Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and the Council of 30 November 2009, which brought several amendments to previous directives and obliged the cosmetics industry to adapt and accelerate implementation of in vitro methods by effectively banning animal testing. The safety and effectiveness of cosmetics have, by legal obligation, evidence to support them. In 2013 Commission Regulation (EU) No 655/2013 was published July 10, 2013, which sets out common criteria that claims must meet. However, it does not mention the studies that should be conducted to support the claims, thus leaving it to the manufacturer to select studies to prove the efficacy of the product as described in the Regulation.

The selected studies must meet the criteria for the evidence support. It is important that in addition to obeying valid and reproducible methodologies, studies are appropriate for the product and relevant to the claim.

This monograph is intended to analyze examples of cosmetics advised for different skin and hair states of different brands in order to assess whether the level of contention is consistent with the claim

**Keywords:** Dermopharmacy, cosmetics, claims, efficacy studies, sensory studie

## Resumo:

Desde das primeiras sociedades que a noção de estética e o cuidado pessoal através de aplicação de produtos com substâncias provenientes da natureza está presente no nosso quotidiano.

Ao longo das últimas décadas tem havido crescimento na inovação tecnológica, permitindo o aparecimento de produtos cosméticos inovadores e consequentemente por isso novas alegações comerciais. O mercado dos produtos cosméticos e de higiene pessoal tem crescido nos últimos anos, sendo o mercado europeu o que consome mais.

Países como França e Alemanha dominam as exportações da Europa para o mercado internacional.

Para salvaguardar a segurança do consumidor quer em termos físicos quer em termos de veracidade comercial, alguns documentos foram criados de forma a estabelecer regras sobre este tipo de produtos. A definição de produto cosmético varia consoante a comunidade ou país. Não há uma harmonização regulamentar global deste mercado. Na união europeia o texto legal em vigor é o Regulamento (CE) nº 1223/2009 do Parlamento Europeu e Conselho de 30 Novembro de 2009 que trouxe várias alterações às diretivas anteriores e que obrigou as indústrias de cosméticos a adaptarem-se e acelerar a implementação de métodos *in vitro*, pela proibição efetiva dos testes em animais.

A segurança e a eficácia dos cosméticos têm, por obrigação legal, provas que as sustentem. Em 2013 foi publicado o Regulamento (UE) nº 655/2013 da comissão de 10 de julho de 2013 que define critérios comuns que as alegações devem obedecer. No entanto, não refere os estudos que deveriam ser conduzidos para sustentação das alegações, deixando assim ao critério do fabricante a seleção de estudos para comprovar a eficácia do produto de acordo com o descrito no regulamento.

Os estudos selecionados deverão cumprir com os critérios para a sustentação de prova. É importante que para além de obedecerem a metodologias validadas e reprodutíveis, os estudos sejam adequados para o produto e relevantes para a alegação.

Esta monografia pretende analisar exemplos de cosméticos aconselhados para diferentes estados de pele e cabelo de diferentes marcas com o objetivo de aferir se o nível de evidência é coerente com a alegação.

**Palavras-chave:** Dermofarmácia, cosméticos, alegações, estudos de eficácia, estudos sensoriais





# Abreviaturas

BPL- Boas práticas laboratoriais

CE- Comunidade europeia

CEE- Comunidade Europeia e Espaço Económico Europeu

ECHA- *European Chemicals Agency*

EEMCO- *European Group for Efficacy Measurements on Cosmetics and Ohter Topical Produets*

EUA- Estados Unidos da América

EURL-ECVAM- *European Union Reference Laboratory for alternatives to animal testing*

FDA- *Food and Drug Administration*

FIP- Ficheiro de Informações sobre o Produto

FOIT- *Fast Optical in vivo Topometry*

IATA- *Integrated Approaches to Testing and Assessment*

ICATM - International Cooperation on Alternative Test Methods

INFARMED I.P- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P

ISO- *Internacional Organization for Standardization*

OCDE- Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico

OMS- Organização Mundial de Saúde

PBK/D- *Physiological based Kinetics/dynamic*

QSAR- *Quantitative Structure Activity Relation*

SCCS- *Scientific Committee on Consumer Safety*

VCBA- *Virtual Cell Based Assay*

UE - União Europeia



# Índice Geral:

1. Introdução.....	13
2. Objetivos.....	17
3. Materiais e Métodos.....	17
4. Resultados.....	18
4.1. Enquadramento Legal dos Cosméticos a nível U.E.....	18
4.1.1. Regulamentação Geral dos Cosméticos .....	19
4.1.2. Regulamentação sobre as alegações em cosméticos.....	20
4.2. Metodologias de avaliação dos produtos cosméticos.....	24
e higiene pessoal .....	24
4.2.1. Métodos Computacionais.....	27
4.2.2. Estudos <i>in vitro</i> .....	28
4.2.3. Estudos <i>in vivo</i> .....	29
4.2.3.1 Estudos Sensoriais.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.3. Estado atual do mercado económico dos cosméticos.....	37
5. Discussão de casos práticos.....	39
5.1 Creme Epigence 145 da MartiDerm.....	39
5.2 Shampoo Ducray Anaphase +.....	43
6. Conclusões .....	46
Bibliografia.....	47
ANEXOS.....	51

## Índice de tabelas:

Tabela 1- Condições necessárias para as alegações detestes.....	22
Tabela 2- Exemplificação do Anexo III do Documento Técnico.....	23
Tabela 3- Guidelines da EEMCO.....	30
Tabela 4- Algumas das normas ISO com aplicação em produtos cosméticos.....	31

## Índice de figuras:

Figura 1- Cadeia de Valores dos Produtos Cosméticos.....	38
Figura 2- Imagem do creme Black Diamand da marca MartiDerm.....	39
Figura 3- Expressão Relativa de ENL.....	40
Figura 4-Representação da área total das rugas antes e pós-tratamento.....	41
Figura 5- Representação da área longitudinal das rugas antes e pós-tratamento.....	41
Figura 6- Representação da profundidade das rugas antes e pós-tratamento.....	41
Figura 7- Comparação representativa por imagem 3D, das rugas frontais e laterais.....	42
Figura 8- Distribuição após 10 e 30 minutos de utilização.....	44
Figura 9- Percentagem de minoxidilrecuperado.....	44
Figura 10- Percentagem de minoxidil recuperado na pele.....	45

# 1. Introdução

Os produtos cosméticos compõem um mercado em crescimento desde do século passado com um impacto económico e social avultado.

Parte do sucesso deste mercado estão nas alegações que um dado produto apresenta, na forma como comunica com o consumidor e por isto as autoridades responsáveis, quer a nível nacional e a nível europeu, têm um papel importante na supervisão do mercado de modo a manter a transparência por parte das marcas junto aos consumidores.

Como farmacêuticos, profissionais de saúde, é importante sabermos se algo que aconselhamos a um utente tem validação científica e irá de fato resolver ou atenuar uma situação que preocupa a pessoa que procura o nosso aconselhamento.

Nesta monografia, é abordado a regulamentação dos produtos cosméticos, que tem sofrido várias alterações ao longo dos anos, as metodologias que têm sido desenvolvidas para garantir a sustentação das provas de segurança e de eficácia, acompanhada de uma reflexão sobre o mercado crescente dos produtos cosméticos.

No final são apresentados dois casos práticos que foram selecionados pelas alegações que apresentam e por se enquadrarem nos grupos de produtos que levam os utentes a procurar o aconselhamento dos farmacêuticos na farmácia comunitária.

Os cosméticos estão presentes no dia-dia das populações desde do momento que o ser-humano foi ganhando consciência sobre questões como o aspeto, estética e até saúde.<sup>(1)</sup>

Por isto afirma-se que os cosméticos possuem efeitos multifuncionais, como um gel de duche, pasta dentífrica contribuindo para a nossa saúde e efeitos de limpeza e proteção pelo cuidado da aparência e por evitarem transmissão de doenças (caso do gel duche) ou o aparecimento precoce de cáries (caso da paste de dentes) ou adorno como, por exemplo, maquilhagem.<sup>(1)(2)</sup>

A palavra “cosmético” tem a sua etimologia do grego. Provém do termo “kosmos” que significa “ordem”, o oposto do termos “kaos”.<sup>(3)(4)</sup>

“Kosmetés”, outra palavra similar à dos dias de hoje, era a designação dada aos escravos, dos senhores da alta sociedade da Grécia antiga, cuja função era organizar e cuidar de todos os objetos de beleza (estética) da sua senhora. Os objetos em si denominavam-se de “kósmesis” que significava “adornar”.<sup>(3)(4)(5)</sup>

Desde há milhares de anos, em todas as civilizações a utilização de substâncias para adornar o rosto ou o corpo, perfumar ou até alterar o aspeto são utilizadas.

Os nativos americanos pintavam seus corpos com simbolismos e adornavam os seus cabelos. Os Fenícios inventaram sabão e os judeus usavam fragrâncias como incenso, os árabes extraíram água de rosas de forma a perfumar os seus corpos.<sup>(4)(5)</sup>

Existem registos da cultura do Antigo Egipto que utilizava, por exemplo, o kajal para alongar os olhos, os unguentos para proteger a pele do sol e óxidos para colorir a face.

Na Antiguidade Clássica também utilizava-se pós para pigmentar a cara e óleos perfumados nos banhos. Na obra “Naturalis Historia” de Plínio, o Velho, há descrição de operações para extração de óleos e produção de perfumes.<sup>(4)(5)</sup>

Plínio, o Velho relata também vasto uso de leite de burra pela Imperatriz Poppea Sabina, segunda mulher do Imperador Nero. Isto demonstra que não só as plantas eram utilizadas para a produção dos cosméticos mas também produtos animais.

Ao longo dos séculos a utilização de produtos aumentou e teve o seu “boom” com a era da Industrialização no início do séc. XX.<sup>(3) (4)(5)</sup>

Com a massificação da produção de cosméticos surge também a sua publicidade em massa.

Na época que surgem as rádios e anos mais tarde as televisões, criando novas plataformas para publicitar estes produtos alcançando vários públicos e aumentando a procura frenética de produtos ditos “milagrosos” pelos consumidores.

O início do séc. XX também trouxe o maior conhecimento técnico-científico e por isso várias questões começaram a surgir em torno dos produtos cosméticos: “*Qual a sua definição?*” “*Que substâncias poderão ser usadas?*” “*Qual a sua segurança?*” “*Serão as suas alegações verdadeiras ou puro marketing?*”

O impacto social deste tipo de produtos é cada vez maior, numa sociedade em que a aparência externa é uma preocupação presente em idades cada vez mais jovens, alterando assim ao longo dos anos os *targets* das indústrias de cosmética.<sup>(2)</sup>

O estudo sobre impacto económico feito pela associação Cosmetic Europe afirma que 72% das pessoas inquiridas consideram que os cosméticos e produtos de higiene pessoal aumentam a sua qualidade de vida e 80% que estes produtos ajudam no aumento da autoestima.

A noção da regulamentação deste tipo de produtos surgiu no século anterior com a produção em massa e o aparecimento de situações risco aparente para a saúde.<sup>(2)</sup>

Em 1945 é criado no E.U.A a “Society of Cosmetics Chemists” com a missão de promover elevados padrões de qualidade dos produtos cosméticos. Atualmente trabalha em parceria com a FDA.<sup>(6)</sup>



Na Europa, após a formação da “Europa dos Seis” que iria expandir-se para a atual União Europeia, o Tratado de Roma é assinado criando a Comunidade Económica Europeia abrindo assim o mercado comum e a livre circulação de mercadorias. <sup>(7)</sup>

Para que os bens de consumo pudessem circular livremente pelo espaço económico europeu, houve a necessidade de harmonizar as regras, relativas aos produtos, em vigor dos diferentes países que faziam parte do Tratado de Roma.<sup>(7)</sup>

Isto inclui os produtos cosméticos surgindo a primeira diretiva, 76/768/CEE relativa aos mesmos em 1976. Esta diretiva estabeleceu a necessidade de diferenciar os cosméticos dos medicamentos e dar uma definição própria aos primeiros. <sup>(8)</sup>

Definiu-se assim produtos cosméticos como *“toda a substância ou preparação destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano (epiderme, sistema piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos) ou dentes e mucosas bucais, tendo em vista exclusiva ou principalmente limpá-las, perfumá-las ou protege-las, a fim de as manter em bom estado, modificar o seu aspeto ou corrigir os odores corporais”*.<sup>(8)</sup>

Estabeleceu anexos com substâncias proibidas a constar nas formulações, corantes autorizados para produtos que possam contactar com a mucosa, regras de rotulagem.<sup>(8)</sup>

No ano de 1979 foi criado a nível europeu o Comité Científico em Cosmetologia (SCC) que atualmente tem a designação de Comité Científico para a Segurança do Consumidor (SCCS) cujos seus pareceres são de carácter consultivo que servem de base para decisões regulamentares. Este comité é composto por diversos peritos em diferentes áreas no âmbito da saúde e tecnologias. <sup>(9) (10)</sup>

Em Portugal, o primeiro documento legal relacionado com os produtos cosméticos surge em 1972 na forma de decreto-lei <sup>(10)</sup>

O decreto-lei nº375/72 de 3 de outubro define produto cosmético e divide os vários tipos de produtos em categorias. Acautela a segurança do consumidor pela proibição determinadas substâncias, limites de pH e taxando quantidades de corante. A responsabilidade de fiscalização e verificação do cumprimento do regulamento fica concedido à Direção Geral da Saúde. <sup>(11)</sup>

A primeira diretiva, 76/768/CEE, relativa aos produtos cosméticos, sofreu várias alterações ao longo dos anos seguintes, sendo as mais importantes a sexta e sétima emenda.

A sexta emenda ocorreu em 1993 pela Diretiva nº 93/35/CEE com o objetivo de assegurar a proteção dos utilizadores dos produtos, quer pelos profissionais como quer pelo consumidor final. Tornou como medidas obrigatórias, informações relativas às boas práticas de fabrico,

parâmetros microbiológicos e analíticos, avaliação de segurança, tudo isto descrito num dossiê técnico que esteja acessível a todas as Autoridades Nacionais.<sup>(12)</sup>

Esta alteração é transposta para a lei portuguesa em 1998, uma vez que Portugal já fazia parte de UE desde 1986.<sup>(10)</sup>

O decreto-lei n.º 296/98, para além de adotar a diretiva 93/95/CEE, instituiu o INFARMED a autoridade responsável pela fiscalização destes produtos, nomeadamente do cumprimento da nova lei.<sup>(10)</sup>

Em 2009 é assinado o Regulamento n.º 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho de 30 de novembro de 2009 relativo aos produtos cosméticos e que entra plenamente em vigor em 2013. Este regulamento trouxe várias alterações de forma a garantir a maior segurança do produto e maior transparência comercial com o consumidor.<sup>(13)</sup>

Foi um passo importante no âmbito da regulação dos produtos cosméticos uma vez que até à data os documentos legais em vigor eram directivas, ou seja fixar um objetivo geral na UE e depois cada estado-membro adaptava à sua legislação.<sup>(13)</sup>

Com a elaboração de um regulamento que possui carácter vinculativo de igual forma em todos os estados-membros permitiu maior harmonização e desenvoltura do mercado de cosméticos.

## **2. Objetivos:**

A presente monografia pretende fazer o enquadramento legal ao nível da União Europeia dos produtos cosméticos, explorar os estudos a que estes são submetidos para sustentar as alegações, o mercado de cosméticos e analisar as alegações de dois produtos seleccionados de forma a analisar a coerência dos estudos com a informação concedida pela pessoa responsável.

## **3. Materiais e Métodos:**

Para a recolha de informação e desenvolvimento da presente monografia foram consultados os documentos legais e guidelines a nível da União Europeia e OCDE, o PubMed e Google Scholar para pesquisa de artigos e textos publicados, sites de empresas que realizam procedimentos para avaliação de produtos cosméticos. Para discussão dos casos práticos, contactou-se fabricantes e marcas o enviou dos estudos realizados para a sustentação de prova das alegações dos produtos seleccionados.

## 4. Resultados

### 4.1 Enquadramento legal dos cosméticos na UE

Atualmente a regulação de produtos cosméticos na União Europeia tem por base o Regulamento (CE) nº1223/2009 de 30 de novembro de 2009. <sup>(13)</sup>

O objetivo, em primeiro lugar, deste regulamento é aumentar a segurança do consumidor pelo controlo no fabrico dos produtos e na obrigatoriedade de realizar-se um relatório de segurança com base nos estudos feitos. Em segundo, que haja maior proteção do consumidor das alegações através de critérios comuns para que o consumidor não seja induzido em erro, para maior transparência do mercado. <sup>(13)</sup>

Com este regulamento estabeleceu-se que existe uma pessoa responsável, particular ou coletiva, pelo produto durante toda a cadeia de forma a confinar maior responsabilidade pela circulação dos produtos que saem para o mercado europeu. <sup>(13)</sup>

A 22 de maio de 2019 houve uma emenda ao regulamento que alterou os anexos II (referente às substâncias proibidas em produtos cosméticos), III (lista de substâncias que não podem conter fora das restrições previstas) e V (lista de conservantes autorizados nos produtos cosméticos) relacionado com as substâncias classificadas de CMR. <sup>(13)(14)</sup>

Após o Regulamento (CE) nº 1272/2008 classificar, em diferentes categorias de acordo com o nível de evidência, as substâncias cancerígenas, mutagénicas ou tóxicas para a reprodução humana de forma harmonizada, foi imperativo a inclusão sempre que possível das mesmas no anexo II do Regulamento (CE) nº1223/2009 e estabelecer quais poderiam estar incluídas nos anexos III e IV. <sup>(14)</sup>

Especificamente, em relação às alegações dos produtos os cosméticos, há o regulamento (EU) nº655/2013 que estabelece critérios comuns para as afirmações relativas a estes produtos e o Documento Técnico que, apesar de não possuir poder vinculativo, serve para auxiliar e clarificar os critérios comuns ditados pelo regulamento. <sup>(15)</sup>

Este Documento Técnico sofreu alterações em 2017 tendo sido adicionados outros dois anexos que passaram a ser aplicados em julho de 2019. Os dois novos anexos relativos às alegações, incluem as afirmações sobre as “*free-from*” ou seja as formulações livres de uma determinada substância e alegações sobre formulações hipoalérgicas. <sup>(15)</sup>

## 4.1.1 Regulamento geral dos produtos cosméticos

O regulamento (CE) nº1223/2009 de 30 de novembro de 2009 substitui a directiva europeia anterior, 76/768/CEE, relativa aos produtos cosméticos que sofreu várias emendas ao longo dos anos. <sup>(8)(13)</sup>

O novo regulamento obriga a que antes da introdução do produto no mercado, seja designada uma pessoa singular ou coletiva responsável por este. Cabe à “pessoa responsável” garantir que o produto cumpre as obrigações legais previstas no regulamento. Esta atribuição de responsabilidade assegura que há uma entidade a acompanhar todo o processo do produto. <sup>(13)</sup>

Para produtos cosméticos fabricados na Comunidade Europeia, que não foram exportados ou re-importados a pessoa responsável é o fabricante estabelecido na Comunidade, contudo o fabricante pode designar outra entidade estabelecida na Comunidade. <sup>(13)</sup>

Em relação a produtos importados, o importador é a pessoa responsável podendo também designar outra pessoa para cumprir essa função. <sup>(13)</sup>

No caso do distribuidor, este é a pessoa responsável quando coloca um produto sob seu nome, sob sua marca ou modifique o produto já colocado no mercado. <sup>(13)</sup>

É dever da pessoa responsável garantir que os produtos são seguros para a saúde humana quando usados em condições normais ou razoavelmente previsíveis e todos os testes necessários são efetuados, sendo escrito um relatório de segurança e atualizado. <sup>(13)</sup>

Assegurar que os produtos são produzidos segundo as boas práticas de fabrico, conservar o ficheiro de informações sobre o produto. <sup>(13)</sup>

A pessoa responsável deve notificar, antes da colocação do produto no mercado, à Comissão as características do produto e informação sobre endereços e nomes.

É da sua responsabilidade, também, que as regras sobre as alegações, acesso às publicações, notificação de efeitos adversos e situações de perigo derivados pelos produtos sejam cumpridos. <sup>(13)</sup>

Em caso de incumprimento de algum dos pontos mencionados, a pessoa responsável deve atuar para que o produto fique conforme ao disposto regulamento. Caso seja necessário a sua retirada ou recolha esta deve ser feito dentro do prazo estipulado. <sup>(13)</sup>

Na rotulagem passa a mencionar o nome e endereço da pessoa responsável, período de durabilidade mínima, caso seja inferior a 30 meses ou o período após abertura se os ensaios de estabilidade acelerada forem superiores a 30 meses. No rótulo é obrigatório identificar ingredientes na forma de nanomaterial através do sufixo “nano”. <sup>(13)</sup>

O artigo 18º, do capítulo V, do regulamento 1223/2009 proíbe a colocação no mercado de produtos cosméticos cuja formulação final ou ingredientes ou conjunto de ingredientes tenham sido testados em animais por um método que não seja alternativo validado e aprovado, com objetivo de cumprir o disposto regulamento. <sup>(13)</sup>

Contudo em situações excepcionais em que haja uma forte necessidade avaliar a segurança do produto pode ser feito a derrogação das alíneas do artigo 18º. O pedido é feito à Comissão e deve incluir um relatório de avaliação da situação. Esta derrogação só é concedida se a o ingrediente não puder ser substituído na formulação ou constituir um problema específico para a saúde humana. <sup>(13)</sup>

O artigo 20º prevê que não podem ser usadas alegações nos produtos cosméticos que não correspondem às verdadeiras características ou funções do produto. <sup>(13)</sup>

De forma a esclarecer melhor a forma criados critérios comuns pelo regulamento nº655/2013.

### **4.1.2 Regulamentação sobre as alegações em cosméticos**

O artigo 20º, do Regulamento (CE) 1223/2009 de 30 de novembro, na alínea nº1 proíbe alegações nos produtos cosméticos de características ou funções que na realidade não possuem em qualquer forma de publicidade. <sup>(13)</sup>

Ao contrário do que acontece no âmbito da comprovação da segurança, na eficácia não existem paâmetros definidos ou metodologias obrigatórias que os ingredientes ou produtos deverão ser submetidos, ficando ao critério da pessoa responsável.

A Comissão em conjunto com os Estados-Membros estabeleceu através da publicação do regulamento (UE) nº 655/2013 da Comissão de 10 de julho de 2013 um conjunto de critérios comuns no âmbito das alegações, que deverão ser respeitadas em todo o tipo de publicidade feita relativamente às características de produto configure a definição de produto cosmético. <sup>(13)(15)</sup>

Segundo o regulamento o *“principal objetivo da definição de critérios comuns é garantir um elevado nível de proteção dos utilizadores finais, em especial no que diz respeito às alegações enganosas relativas a produtos cosméticos”*. <sup>(15)</sup>

Cabe à pessoa responsável garantir que este regulamento é cumprido. <sup>(13) (15)</sup>

Os critérios comuns assentam em 6 princípios: Conformidade legal, Veracidade, Sustentação de prova, Honestidade, Imparcialidade e Tomada de decisão informada. <sup>(13) (15)</sup>

De acordo com **Conformidade legal** os produtos cosméticos não devem possuir alegações que façam o consumidor presumir que as obrigações legais que o cosmético cumpre são uma vantagem em relação a outros produtos semelhantes do mercado, quando na realidade são regras aplicadas a todos os produtos a nível europeu. As alegações deverão ser imparciais não prejudicando a concorrência, direta ou indiretamente, não criando confusão no consumidor. Posto isto as alegações de “*free from*” colocaram a indústria de cosméticos no limbo com alguns ingredientes que apesar de seguros ganharam má aceitação pelo consumidor, que nos dias de hoje procura os produtos ditos “naturais” sem a alegação “sem conservantes” ou “sem parabenos” as com mais impacto. Para os consumidores, o fato de um produto conter parabenos e outro não o primeiro induz uma ideia de pouca segurança quando estes grupo de conservantes são dos mais estudados e comprovadamente seguros de acordo com o uso imposto o regulamento. <sup>(16)</sup>

O critério da **Veracidade** refere que todas as alegações deverão ser verdadeiras e está relacionado com o terceiro critério da Sustentação de prova.

Segundo o critério de **Sustentação de prova** é crucial que os estudos efetuados, para além de utilizarem métodos validados, reprodutíveis e fiáveis, sejam coerentes com as alegações do produto e que as sustentem. Por exemplo, se uma das alegações pretendias é a redução de pontos negros em uma pele com tendência acneica não será coerente proceder um estudo clínico para esta alegação em voluntários cuja a pele não se enquadre nestas características.

Pelo critério de **Honestidade** os produtos deverão ter estudos, dados comprovativos, que sustentem as suas alegações, não devendo recorrer ao exagero e as suas alegações deverão ser coerentes com as evidências que as suportam. Por exemplo se um produto capilar alega que contém um ingrediente que dá hidratação ao cabelo, deve de fato existir na formulação esse ingrediente e em concentrações que o tornem hidratante <sup>(15)</sup>

O critério da **Tomada de decisão informada** pressupõe que quando o consumidor escolhe um determinado produto fá-lo porque não foi induzido em erro ou manipulado pela forma como a alegação é anunciada ou escrita. Para isto é necessário que estas estejam escritas ou representadas tendo em conta o público-alvo. Em situações em que é necessário traduzir as alegações para a língua do país em que está a ser distribuído é obrigatório manter as características do produto de forma concordante. <sup>(15)</sup>

O Documento Técnico criado pelo sub-grupo para alegações em produtos cosméticos da Comissão responsável não tem carácter vinculativo. Foi redigido apenas como fim consultivo,

em situações que possa existir dúvidas na interpretação da alegação e se esta é adequada ou não. <sup>(15)</sup>.

A redação inicial possuía apenas dois anexos. O anexo I é referente aos 6 critérios comuns de forma a exemplificar a sua aplicação e o anexo II que dá indicações sobre os melhores métodos e tipologias para sustentação das alegações descritas no produto. <sup>(15)</sup>

O anexo II descreve as melhores práticas a ter em conta quando são feitos os estudos e leitura de dados que podem dar suporte as alegações dos produtos cosméticos como os estudos experimentais, estudos sensoriais com métodos que avaliem a percepção do consumidor ou literatura relacionada com a matéria. <sup>(15)</sup>

As alegações relativas a forma de realização do estudos na seguinte tabela:

**Tabela 1:** Condições necessárias para as alegações de testes

<b>“Tolerância testada”</b>	Serem realizados testes com supervisão de profissional cientificamente qualificado num grupo alvo.
<b>“Dermatologicamente testado”</b>	Serem realizados testes em humanos com supervisão de um dermatologista qualificado.
<b>“Clinicamente testado”</b>	Serem realizados testes com supervisão de um médico ou outro profissional cientificamente qualificado segundo um protocolo clínico já elaborado.

No novo anexo III estão exemplificados os seis critérios comuns aplicados às alegações de “*free from*”. Este anexo foi regido com o objetivo de haver maior transparência comercial uma vez que a maioria dos consumidores faz a escolha de determinado produto maioritariamente pelo fato de possuir ou não possuir determinada substância ou característica. <sup>(15)</sup>

Contudo, por não ser um documento com força legal, apenas as entendidas responsáveis de cada estado-membro e o tribunal de justiça europeia podem arbitrar se a alegação à cerca da validade da alegação.



**Tabela 2:** Exemplificação do Anexo III do Documento Técnico

<b>Critério</b>	<b>Descrição</b>
<b>Conformidade Legal</b>	“Não contém” + ingrediente proibido na legislação europeia
<b>Veracidade</b>	“Não contém” + ingrediente que pertence ao mesmo grupo
<b>Sustentação de prova</b>	A ausência de um determinado ingrediente ou característica deve ser comprovada com evidências validas.
<b>Honestidade</b>	“Não contém” + ingrediente que por regra não é utilizado naquele tipo de produto.
<b>Imparcialidade</b>	A afirmação “não contém” + ingrediente causa uma concorrência desleal porque denigre os produtos da concorrência.
<b>Toma de decisão informada</b>	“Não contém” + ingrediente influencia a escolha do consumidor

No anexo IV são clarificadas as condições gerais necessárias para que um produto possa conter a alegação de “hipoalergénico”.

Segundo o anexo, o produto deve ser fabrico de modo a minimizar o seu potencial alérgico.

É conveniente que alguns ingredientes sejam evitados na formulação, nomeadamente ingredientes identificados como sensibilizadores cutâneos, quer pelo SCCS, quer por outros comités, quer por literatura científica ou por dados relevantes que vão sendo recolhidos ao longo do tempo. Cabe à pessoa responsável reunir documentos como estudos e recolha de dados pós-comercialização que deem suporte à alegação. <sup>(15)</sup>

É necessário que o consumidor final entenda que o fato de um produto conter a afirmação “hipoalergénico”, não há garantia a cem por cento de ausência de reação alérgica, uma vez que a sensibilidade de cada pessoa a um dado ingrediente é variável. <sup>(15)</sup>

A circular do INFARMED nº106/CD/100.20.200 de 27/07/2018 definiu que após entrada em vigor dos novos anexos do Documento Técnico, 1 de julho de 2019, estaria proibida a

comercialização em território nacional dos produtos que não cumpram com as novas indicações.<sup>(17)</sup>

De forma a esclarecer questões levantadas por fabricantes e distribuidores, o INFARMED emitiu a circular nº097/CD/550 de 05/06/2019 afirmando que apesar do Documento Técnico não possuir força legal, é obrigação da pessoa responsável certificar-se que o produto em comercialização está conforme com os regulamentos em vigor e com os textos legais. Posto isto, se a segurança estiver confirmada, os produtos que já estão distribuídos nas plataformas de venda podem ser escoados.<sup>(18)</sup>

## 4.2 Metodologia para avaliação dos produtos cosméticos

A avaliação do produto cosmético durante e após a sua produção é das principais fases do processo de validação do produto. Esta avaliação compõe parte do ficheiro de informações sobre o produto que é um documento obrigatório para todos os cosméticos que são comercializados na UE.<sup>(13)</sup>

No âmbito da avaliação dos produtos cosméticos o fator mais importante e que permite o avanço dos restantes estudos é a certificação que o produto é seguro, através de uma avaliação de segurança e elaboração do respetivo relatório.

No Capítulo III do Regulamento (CE) nº 1223/2009, o artigo 10º define que antes dos produtos serem colocados no mercado “a pessoa responsável deve certificar-se de que foram submetidos a uma avaliação da segurança com base nas informações relevantes e que foi estabelecido, nos termos do anexo I, um relatório de segurança dos produtos cosmético”<sup>(13)</sup>

O ficheiro de avaliação do produto deverá manter-se atualizado e de fácil acesso para consulta pelas autoridades competentes de cada estado-membro. O documento deverá conter no geral a descrição do produto, o relatório de segurança, processo de fabrico incluindo prova do cumprimento das boas práticas de fabrico e provas que sustentem as alegações dos produtos.<sup>(13)</sup> Dentro da avaliação de um produto cosmético, as informações mais importantes são as de segurança, sendo por isso o relatório de segurança o ponto-chave para a introdução do produto no mercado.<sup>(13)</sup>

A pessoa responsável deverá garantir que todos os requisitos são cumpridos para que a segurança do produto seja garantida junto ao consumidor.<sup>(13)</sup>

A segurança do produto cosmético é assegurada na União Europeia por duas vias intervenientes.

Por um lado a Comissão, através dos pareceres da SCCS, estabelece a lista de ingredientes, pelos anexos, que são passíveis ou proibidos de serem utilizados nos produtos cosméticos em geral ou em específico, por exemplo estabeleceu a lista positiva de ingredientes a conter nos protetores solares. Do outro lado está a indústria de cosmético assegura a proteção do consumidor pelo ficheiro técnico do produto onde consta o relatório de segurança validado por uma pessoa certificada para o caso.<sup>(19)(20)</sup>

O relatório de segurança é composto por duas partes, a parte A que caracteriza o produto e a parte B que constitui a avaliação de segurança propriamente dita.<sup>(13)(20)</sup>

A parte A inclui: a composição do produto, as características físico-químicas e estabilidade, qualidade microbiológica, impurezas, vestígios, exposição, dados sobre a utilização normal e razoavelmente previsível, exposição ao produto (incluindo às substâncias), perfil toxicológico, efeitos indesejáveis e indesejáveis graves. Em resumo, contém as informações necessários para termo um perfil descritivo do produto em causa.<sup>(13) (20)</sup>

Na parte B, a avaliação de segurança é feita com base nos dados fornecidos na parte A, é elaborada por um profissional certificado e as suas credenciais devem constar no ficheiro de informação do produto.<sup>(13) (20)</sup>

A 25 de Novembro foi redigido um documento com orientações para aplicação prática do anexo I do Regulamento (CE) nº 1223/2009.<sup>(17)</sup>

Em 2003 a sétima alteração à diretiva europeia 76/768/CEE proibiu os ensaios em animais e a utilização de substâncias classificadas como cancerígenas, mutagénicas ou tóxicas para a reprodução.

As restrições relativamente aos ensaios em animais foram calendarizadas. O prazo para os testes em animais de produtos acabados seria até 2004, testes em ingredientes e misturas em 2009 e a proibição de comercialização no espaço económico europeu em 2013.<sup>(13)(21)</sup>

A proibição de ensaios em animais tornou-se efetiva com artigo 18º do Regulamento (CE) nº1223/2009 que proíbe da colocação no mercado da UE produtos cuja formulação final, ingredientes ou conjuntos de ingredientes e produtos acabados que foram testados em animais, desde que não ponha em causa da segurança do produto.<sup>(13)(21)</sup>

A Comissão estabeleceu prazos para que houvesse tempo dos fabricantes e empresas desenvolverem métodos alternativos e que estes fossem validados.<sup>(13)(21)</sup>

Em casos excepcionais, situações relacionadas com a segurança do produto, pode ser feito a derrogação do artigo e para isso o Estado-Membro deve solicitar o pedido à Comissão enviando os dados necessário para a tomada de decisão após consulta do SCCS. A derrogação é apenas

concedida nos casos em que o ingrediente não pode ser substituído por outro na formulação ou é importante avaliar-se um problema de saúde humana específico e os ensaios são justificados num protocolo de investigação<sup>(13)</sup>

Para analisar o progresso do desenvolvimento de métodos alternativos é apresentado, pela Comissão, um relatório anual ao Parlamento Europeu e ao Conselho que contém os progressos feitos até à data no âmbito da aceitação legal e validação dos métodos desenvolvidos bem como os esforços para obter aceitação da OCDE destes novos métodos como base nos dados fornecidos pelas autoridades competentes de cada estado-membro.

A OCDE estipulou *guidelines* para os testes de substâncias químicas com intuito de harmonizar a nível internacional as metodologias de teste, poupar dinheiro dos estados pela utilização de métodos organizados, diminuir a utilização de testes em animais e minimizar as barreiras comerciais. Apresenta diversas *guidelines* que são aplicáveis a testes feitos em produtos cosméticos.

Um dos organismos com máxima importância para o desenvolvimento de novas técnicas é o Laboratório de Referência da União Europeia para Alternativas aos Ensaios em Animais (EURL ECVAM) gerido pelo Centro Comum de Investigação da Comissão.

O último relatório, apresentado pela Comissão, em 2018 sobre aos avanços dos métodos alternativos aos testes em animais em cosméticos é relativo às datas compreendidas entre 2015 e 2017. <sup>(19)</sup> A conclusão do relatório é de que não há registo pelos estados-membros de incumprimento face à proibição de ensaios em animais mas que estes referem dificuldade na fiscalização desta temática nos produtos do mercado pelo fato de muitos FIP estarem incompletos nos dados relativos aos ensaios em animais, nos métodos alternativos utilizados ou não serem suficientemente promenorizadas.

Ainda há dificuldade na substituição total de métodos alternativos pelos ensaios em animais no que toca aos testes relativos à avaliação da toxicidade de dose repetida, toxicocinética e toxicidade reprodutiva. Contudo há avanços significativos no desenvolvimento destes métodos que são aprovados a nível da OCDE. <sup>(16)</sup>

## 4.2.1 Métodos Computacionais

Os métodos computacionais ou *in silico* estão em desenvolvimento há vários anos e foram uma das primeiras soluções para diminuir os ensaios em animais. São aplicados em diferentes áreas e na indústria dos cosméticos não é exceção. Estes métodos alternativos contribuem para a avaliação de segurança do produto na parte da toxicologia e na avaliação de potenciais novos ingredientes.

Um exemplo deste tipo de programas é o QSAR (Quantitative Structure–Activity Relationship). O QSAR relaciona a interação biológica da molécula com o organismo com base nas características químicas da molécula prevendo vários modelos.<sup>(22)</sup>

O PBK/D (Physiologically Based Kinetic and Dynamic) faz uma simulação do comportamento cinético e dinâmico da molécula com base em dados de modelos humanos ou de outros organismos.<sup>(23)</sup> Assim é possível simular a interação de um novo ingrediente, fazer a interpretação de resultados de estudos toxicológicos *in vitro* simulando concentrações após exposição.<sup>(20)</sup>

Outro modelo matemático é o VCBA (Virtual Cell Based Assay) que é semelhante ao PBK/D. É possível simular os efeitos da molécula no organismo e a vantagem é que os resultados têm base em estudos experimentais anteriores.<sup>(20)</sup>

Um estudo publicado em 2017 utilizou o VCBA para simular a consequência da exposição repetida de uma molécula no organismo.<sup>(20)</sup>

Os métodos computacionais fazem parte das novas abordagens que têm o objetivo de criar de uma avaliação com base numa integração global de informações.<sup>(19)</sup>

Neste campo existe a IATA (Integrated Approaches to Testing and Assessment) que conjuga os dados obtidos nos estudos tradicionais com os métodos computacionais de forma a obtermos resultados mais completos.<sup>(16)</sup>

Esta abordagem está harmonizada a nível internacional no campo da irritação ocular e cutânea.<sup>(16)</sup>

## 4.2.2 Estudos *in vitro*

A utilização de estudos *in vitro* aumentou ao longo dos anos na avaliação da segurança dos produtos cosméticos e pela proibição dos testes em animais.

Os testes *in vitro* são usados nos ensaios da avaliação da toxicidade de um produto ou ingrediente e também para sustentação de prova de algumas alegações.

Estes foram desenvolvidos principalmente para a área da genotoxicidade e toxicidade local e alguns já estão validados. Existem vários laboratórios certificados a testar *in vitro* os ingredientes de produtos com base em métodos validados a nível da OCDE e pela EURL-ECVAM para facilitar a comercialização pelos membros.<sup>(25)(26)</sup>

A EURL-ECVAM dispõe de uma listagem de métodos *in vitro* já validados em cooperação com a ICATM por sua vez está articulada com a OCDE, que deverão ser utilizados pelas indústrias em detrimento aos testes em animais.<sup>(16)(26)</sup>

Os testes *in vitro* na área da cosmética já validados dividem-se em 3 grupos: testes para irritação/lesão ocular, testes de irritação/lesão cutânea e testes de sensibilização cutânea.<sup>(17)(18)</sup>

Por exemplo, a norma número 432 OCDE (3T3 Neutral RedUptake (NRU) 3T3 Neutral RedUptake (NRU) avalia a fototoxicidade que a substância poderá ter quando está em contato com a pele em concentração não citotóxicas após exposição à luz. Trata-se de um teste preditivo de fototoxicidade aguda e não de fotogenotoxicidade.<sup>(27)</sup>

O método utiliza células BALB/c 3T3 e avalia a toxicidade pela redução do *uptake* do corante (neutral red) após exposição de com agente.<sup>(22)</sup>

As normas nº 460, 437, 438, 491 e 494 correspondem à avaliação da irritação/corrosão ocular e classificação do ingrediente. O teste mais recente validade pela OCDE a 18 de junho de 2019 compõe a norma nº 494 para a irritação ocular avaliando a integridade da barreira epitelial após exposição.<sup>(28)</sup>

Os testes *in vitro* que pretendem avaliar o risco de irritação e corrosão cutânea são semelhantes nos modelos estudados. A corrosão cutânea difere da irritação porque a primeira situação causa danos irreversíveis na pele enquanto que a outra não. As *guidelines* da OCDE onde estão descritos estes testes são as nº 435, 430, 404 e 431.

Os principais modelos são o EpiSkin, EpiDerm, Skin Ethic e The epiCS® Skin validados pela EURL-ECVAM.

Diferem entre si na camada de estratos que constituem a epiderme e na origem da cultura de células. Estes mimetizam a pele humana, para prever o comportamento fisiológico da pele quando exposta a determinado ingrediente ou conjunto de ingredientes.

O modelo EpiSkin é constituído por epiderme humana reconstruída, EpiDerm possui maior número de camadas que o primeiro modelo e por isso é possui menor sensibilidade. O modelo Skin Ethic baseia-se numa cultura de queratinócitos humanos de 17 dias, para uma epiderme altamente diferenciada sendo comparável à pele humana. O modelo epiCS® Skin utiliza epiderme humana reconstruída, produzida com queratinócitos humanos normais. <sup>(22)(29)</sup>

Têm surgido outros modelos que pretendem simular órgãos humanos para testar ingredientes ou conjunto de substância que estão sob aprovação da EURL-ECVAM.

Um deles é o modelo é o Smart-Pore <sup>TM</sup> associado ao aparelho SOD4 desenvolvido pela start-up MicroFactory. <sup>(30)</sup>

O Smart-Pore <sup>TM</sup> é um poro biomimético que simula em tempo real os efeitos de um ingrediente ou conjunto de ingredientes na transpiração humana e extrapolar como poderia afetar as glândulas sudoríparas. O aparelho SOD4 permite simular o fluxo de transpiração pelo poro. <sup>(25)</sup>

O modelo é usado para testar antitranspirantes, cremes e outras apresentações que possam influenciar a transpiração e por consequência as glândulas.

A inovação nesta área é uma constante e muitos modelos estão por aprovar a nível da OCDE o que permite aos laboratórios e empresas testar com maior profundidade os seus produtos.

### 4.2.3 Estudos *in vivo*

A lei 21/2014 de 18 de agosto de 2018 define estudo clínico como “*qualquer estudo sistemático, conduzido no ser humano ou a partir de dados de saúde individuais, destinado a descobrir ou a verificar a distribuição ou o efeito de fatores de saúde, de estados ou resultados em saúde, de processos de saúde ou de doença, do desempenho e, ou de segurança de intervenções ou serviços de saúde, através de aspetos biológicos, comportamentais, sociais ou organizacionais (...).*” <sup>(20)</sup>

Os estudos clínicos de produtos cosméticos têm tido cada vez mais relevância e a variedade de metodologias estão em constante evolução uma vez que são estes estudos que dão suporte às alegações que a indústria pretende sobre os seus produtos.

Contudo, pelo enquadramento legal anterior, é possível perceber que no âmbito dos produtos cosméticos o mais importante e que está regulamentado como obrigatoriedade são testes que assegurem a segurança do produto em termos de saúde para o consumidor final.

Os estudos clínicos podem reforçar a segurança do produto ou aferir a eficácia deste. Existem essencialmente dois problemas relacionados com os estudos clínicos em cosméticos <sup>(21)</sup>.

Primeiro, não existe regulamentação específica ou diretrizes harmonizadas para como estes estudos em particulares devem ser dirigidos de forma a salvaguardar o consumidor de alegações enganosas a nível internacional. O Documento Técnico para as alegações não tem carácter obrigatório e apenas existe com o objetivo de ajudar na interpretação e na clarificação do Regulamento (UE) N° 655/2013 que estabelece os critérios comuns das alegações. <sup>(10) (15) (21)</sup>

Segundo, há falta de metodologias claras e específicas de estudos para as indústrias se basearem. A nível europeu o EEMCO (European Group on Efficacy Measurement and Evaluation of Cosmetics and other Products) é um grupo criado em 1994 composto por especialistas independentes de diferentes áreas que fornecem pareceres e analisa metodologias em dermocosmética. Este grupo publicou alguns textos de revisão sobre metodologias de testes feitos para diferentes cosméticos (tabela 3). <sup>(22)</sup>

**Tabela 3:** Guidelines da EEMCO

<b>Guidelines</b>	<b>Descrição</b>
<b>Avaliação da coloração da pele</b>	Fisiologia da coloração da pele e métodos de quantificação. Revisão dos procedimentos, informações e interpretação correta
<b>Avaliação da topografia da pele</b>	Análise das vantagens e desvantagens dos métodos atuais com lista de recomendações experimentais para resultados fiáveis
<b>Avaliação <i>in vivo</i> das propriedades de tração da pele</b>	Análise da variação das características da pele em função à idade, patologias, hidratação entre outros.
<b>Avaliação da oleosidade da pele</b>	Vantagens de desvantagens dos métodos utilizados.
<b>Avaliação da perda transepidermal de água</b>	Vantagens de desvantagens dos métodos utilizados
<b>Avaliação para a medição da microcirculação da pele</b>	Vantagens de desvantagens dos métodos utilizados
<b>Avaliação do pH da superfície cutânea</b>	Análise das condições experimentais adequadas para medição de pH
<b>Avaliação de desodorizantes e antitranspirantes</b>	Vantagens de desvantagens dos métodos utilizados



<b>Avaliação da densidade e alopecia capilar</b>	Vantagens e desvantagens dos métodos utilizados
<b>Estudo sobre a variação inter-instrumental do Comeometer</b>	Análise do método de medição pelo Comeometer

Outra fonte de informação são as normas publicadas pela ISO sobre alguns tipos de produtos cosméticos (tabela 4). A ISO é uma organização internacional não governamental independente criada com o objetivo de estabelecer normas (ISO) orientadoras para vários setores de indústria de forma a harmonizar a conduta técnica de procedimentos a nível internacional. <sup>(21) (23)</sup>

**Tabela 4:** Algumas das normas ISO com aplicação em produtos cosméticos <sup>(31)</sup>

<b>ISO 5496:2006</b>	Avaliação na deteção e reconhecimento de odores
<b>ISO/TR 26369:2009</b>	Revisão de métodos na avaliação da fotoproteção de protetores solares
<b>ISO 24444:2010</b>	Determinação in vivo do fator de proteção (SPF)
<b>ISO 24442:2011</b>	Determinação in vivo da proteção contra raios UVA

Posto isto, apesar de não haver regulamentação específica para estudos clínicos em humanos com produtos cosméticos, estes estudos devem ser delineados de forma a respeitar as boas práticas laboratoriais, as boas práticas clínicas e cumprir as guidelines referentes aos requisitos éticos que devem ser cumpridos em estudos feitos com humanos.

O documento base sobre os fundamentos éticos em estudos com seres-humanos é a Declaração de Helsínquia adotada em 1964 na Assembleia Geral da Associação Médica (WMA) em Helsínquia <sup>(24)</sup>

No final da década de 70, o Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS) em conjunto com a OMS desenvolveu um documento oficial com diretrizes para a aplicação prática da declaração. Este documento foi alterado em diversas ocasiões até vezes

2002 originando “Diretrizes Éticas Internacionais para Pesquisa Biomédica Envolvendo Assuntos Humanos.”<sup>(25)</sup>

A nível nacional os laboratórios ou empresas interessadas a realizar estudos clínicos deverão submeter o pedido pelo RNEC para que o estudo seja autorizado pelos INFARMED.

O INFARMED autoriza os estudos clínicos com intervenção em cosméticos, eficácias pós-autorização e segurança pós-utilização. Os estudos aplicados aos cosméticos são os estudos com intervenção.<sup>(29)</sup>

Os estudos clínicos relativos à tolerância do produto acabado mais utilizados incluem os *patch tests* (com o produto) que podem ser de uma aplicação que pretende confirmar a compatibilidade do produto com a pele ou de múltiplas aplicações que avalia a possibilidade de irritação cutânea após vários contatos da pele com o produto.<sup>(30)</sup>

Os estudos com *patch* podem ser aplicados na avaliação de produtos que não sendo de uso tópico direto, devido à sua composição o seu potencial alergénico é alto, como os produtos capilares.<sup>(31)</sup>

Estudos de fototoxicidade e fotossensibilização em que é colocado um *patch* com o produto aos voluntários e depois é feita a exposição, no primeiro caso ao UVA e no segundo caso ao UVA e UVB.<sup>(32)</sup>

Teste não-comedogénicos utilizados para verificar a reação da pele no contacto repetido com o produto em condições normais e o aparecimento de borbulhas, principalmente com produtos de rosto. Servindo assim de base para a alegação comercial “não-comedogénico”, bastante comum nos cremes de rosto.<sup>(31)</sup>

Os estudos que permitem a alegação de “cl clinicamente testados” avaliam também a segurança porque neste estudo os voluntários utilizam o produto sob condições normais e razoavelmente previsíveis sob controlo clínico (médicos com qualificações certificadas a fazer parte do estudo).<sup>(31)</sup>

Os estudos clínicos para suporte das alegações comerciais apresentam inúmeras metodologias por parte de várias empresas especializadas em realizar este tipo de estudos e o seu delineamento depende da alegação que a marca pretende dar suporte.

Diferentes estudos podem ter diferentes limitações e não existe regulamentação para a metodologia harmonizada a seguir específica para cada alegação, assim os “*end-points*” devem ser bem definidos de modo a dar robustez e fiabilidade ao estudo.

Por isso o seu delineamento deve ter em consideração a natureza da alegação e a força do estudo relacionado às expectativas do consumidor.

Uma área em que é difícil avaliar a robustez e correlação dos testes com as alegações é a de cuidados capilares. Das alegações mais comuns entre estes produtos estão as relacionadas com a hidratação, reparação e protecção contra danos. No caso da hidratação, a maioria dos produtos providencia uma hidratação temporária por fechar as cutículas do cabelo devido à presença de grande percentagem de silicone como o dimeticone na formulação. A verdadeira hidratação estaria na penetração dos ingredientes ditos como hidratantes, por exemplo os óleos e extratos, no córtex capilar. Não há dados experimentais que após o encerramento das cutículas estes ingredientes consigam penetrar o cortex principalmente nas baixas concentrações em que geralmente estão presentes. <sup>(33)</sup>

Pelas boas práticas laboratoriais e clínicas um estudo bem delineado necessita ter um bom controlo, dois ramos (produto vs placebo ou produto vs comparador) alocados de forma aleatória e se duplamente cego, ou seja o voluntário e avaliador desconhecem a atribuição do produto. <sup>(28)</sup>

De modo a diminuir a variabilidade de resultados obtidos entre indivíduos, é preferível comparações intra-individuais por exemplo a outra metade da face, outra metade do peito. <sup>(28)</sup>  
<sup>(34)</sup>

A escolha da população a ser estudada é importante porque primeiro deve ser representativa do público-alvo e segundo o número da amostra deverá ser significativo.

Os critérios de inclusão e exclusão dos voluntários é delineado de forma a que não haja gastos desnecessários ou seja é identificada a população de interesse para os “outcomes” pretendidos. Por exemplo se o objetivo é analisar o efeito de um creme para o acne ligeiro faz parte dos critérios de exclusão indivíduos que não possuam esse tipo de alteração fisiológica da pele e também indivíduos cujo creme não irá ajudar pois o problema de pele que apresenta não é suposto ser tratado com ação de um cosmético pela definição que este tem. <sup>(28)</sup>

Os testes de eficácia cosmética incluem os estudos sensoriais (estudos do consumidor e estudos de classificação especializada) e os estudos de biometria cutânea.

Ambos não devem ser utilizados isoladamente como suporte de alegações devendo o fabricante possuir várias metodologias caso seja necessário.

As avaliações por biometria cutânea têm ganho terreno devido ao desenvolvimento da bioengenharia. A biometria cutânea estuda as características biológicas, mecânicas e funcionais da pele permitindo avaliar os efeitos dos cosméticos em dados mensuráveis.

As empresas e laboratórios possuem uma grande variedade de aparelhos com procedimentos específicos para cada alegação.

É possível medir a hidratação da pele através de elétrodos que detetam alterações na capacitância através de correntes elétrica como por exemplo aparelhos como Corneometer®, Moisturemeter®.

Outro parâmetro indicador do grau de hidratação da pele é a Perda Transepidémica de Água através da determinação de um gradiente de perda de água entre a superfície cutânea e o meio ambiente que deverá ser controlado. O pH cutâneo é também avaliado através de elétrodos.

Na análise do efeitos de produtos que têm a finalidade de esbater as rugas mais superficiais utilizam-se, por exemplo, aparelhos como o Visoscan VC98 e Visioline que realizam uma topografia da pele e Ultrascan UC22 por ultra-som.<sup>(32)</sup>

O aparelho TISSUEVIEW™ permite análise por espectroscopia de FTIR em estudos *in vivo* e *in vitro*. A vantagem está na obtenção de dados sobre as diferenças estruturais do tecido após exposição a um ingrediente ou tratamento com o produto de forma não invasiva.<sup>(33)</sup>

A tecnologia para obtenção de imagens de alta resolução de estruturas da pele explodiu nos últimos anos com dispositivos e software de análise de imagem 2D e 3D prontamente disponíveis para quantificar as características da pele.

Existem aparelhos cuja a sua aceitação pela comunidade científica já está estabelecida porque permitem resultados fiáveis e reprodutíveis.

Exemplos destes aparelhos são o FOIT (Fast Optical in vivo Topometry) usado em estudos para análises de rugas.<sup>(37)</sup>

Contudo estes tipos de estudos possuem como desvantagens que a mínima diferença, sensibilidade, apontada pelo método não é perceptível ao consumidor, sendo por isso importante associar estes métodos a outros tipos de estudo.

### 4.2.3.1 Estudos Sensoriais

Os estudos sensoriais são fundamentais na análise da eficácia dos produtos cosméticos.

Tem como objetivo analisar e prever a percepção que o produto terá no consumidor quando estiver disponível no mercado. Os estudos clássicos baseam-se nos estudos de consumidor e de classificação especializada.

Os estudos de consumidor são úteis na obtenção de *feedback* na utilização do produto por um painel de voluntários representativo do público-alvo, antes do produto ir para o mercado. São avaliados parâmetros como funcionalidades, eficácia percebida pelo utilizador, aspectos sensoriais e comparação com similares já existentes no mercado.<sup>(28)</sup>

Na metodologia existem de dois painéis de voluntários. Um dos painéis é constituído por voluntários mais experientes que são indicados na avaliação do protótipo, comparação da fórmula com o que existe no mercado. O painel “*näive*” é utilizado para obter respostas mais espontâneas que poderiam aproximar-se ao público-alvo do mercado.

Neste estudo o protótipo do produto é utilizado em condições reais em que os voluntários levam o protótipo para casa e vão utilizando conforme as instruções de teste.

O protótipo não deverá possuir qualquer referência à marca para evitar viés pela opinião que o voluntário poderá ter sobre a marca.<sup>(34)</sup>

Após um período variável de uso, os consumidores do estudo preenche uma série de questionários de auto-avaliação sobre o produto. É importante que haja equilíbrio nas perguntas e que as características que se pretende obter com o estudo não sejam evidenciado nas questões. Apesar de serem bastante comuns este tipo de estudo para suporte de alegações não deve ser usado isoladamente ou ser o único tipo para suporte.<sup>(28)</sup>

Os estudos de classificação especializada baseiam-se na avaliação feita por especialistas, (dermatologistas, farmacêuticos, cabeleireiros, maquilhadores)<sup>(28)</sup>

O local a ser avaliado é fotografado em diferentes perspectivas, em condições de luz reprodutíveis e de alta qualidade e enviado para ser classificado pelos especialistas selecionados que não fazem parte da produção do produto ou com ligação direta à marca.

A escala de pontuação utilizada deve ter em conta a percepção que o consumidor terá e a expectativa que esta avaliação poderá induzir ao consumidor.

O desenho da escala é a maior dificuldade neste tipo de estudos e não existe nenhum documento ou padrão europeu que permite harmonização neste tipo de avaliação.<sup>(28)</sup>

Há contudo estudos independentes que poderão ser tido em conta

Se for bem delineado, este tipo de estudos dão um suporte forte às alegações pretendidas.

Estes estudos sensoriais possuem baixa fiabilidade na análise da eficácia, porque são avaliados parâmetros que são subjetivos e não refletem o verdadeiro benefício do produto.<sup>(28)</sup>

Se por exemplo um protótipo, de um creme hidratante, tiver um desempenho negativo nos parâmetros sensoriais de tato relacionados com a textura, espalhamento e conforto na pele, a formulação é alterada de forma a ser alcançado score positivo mesmo que avaliado como um bom hidratante em outros tipos de estudos de eficácia.<sup>(24)</sup>

Existem vários estudos que preveem as características sensoriais do protótipo com a reologia do formulação o que permite a indústria numa fase inicial ir equilibrando a formula de modo a obter um bom produto.<sup>(35)</sup>

Dado a importância das características sensoriais da formulação para o seu sucesso no mercado atualmente os tipos de estudos sensoriais dividem-se em dois grupos: estudos holísticos e estudos neurossensoriais.

Os estudos holísticos pretendem avaliar efeito do produto global nos sentidos dos voluntários e têm sido publicados artigos que analisam estratégias para potenciar os efeitos sensoriais.

Em 2018 foi publicado um artigo sobre um estudo cujo o objetivo, considerando a sinestesia uma forma de amplificação do poder sensorial, era relacionar o estímulo de outros órgãos sensoriais para além do toque haveria alterações nas preferências de quatro formulações.

Os resultados demonstraram que alterando por exemplo a música que os voluntários ouviam ou as imagens que viam, a percepção que tinham do produto quanto a sua suavidade e hidratação, alterava-se <sup>(36)</sup>

A junção da neurociência com os testes sensoriais de cosméticos tem ganho relevo nos últimos anos. <sup>(37)</sup>

A baixa fiabilidade dos testes clássicos porque a variabilidade de resposta era alta sendo a correta escolha dos paines essencial.

Com a utilização de sensores que meçam a resposta inconsciente do consumidor a produtos, é possível delinear o desenvolvimento e o marketing do produto, bem como desenvolver alegações. <sup>(33)</sup>

A fabricante suíça Givaudan, produtora de aromas e ingredientes para produtos cosméticos e higiene pessoal, patenteou em 2019, um novo ingrediente activo “Sensityl™” produzido a partir de microalgas que, segundo as alegações do fabricante, influenciam de forma positiva o humor do consumidor. <sup>(38)</sup>

## 4.3 Mercado económico dos produtos cosméticos e higiene pessoal

A indústria de produtos cosméticos e produtos de higiene pessoal contribuí significativamente para o desenvolvimento económico e social em todo o mundo.

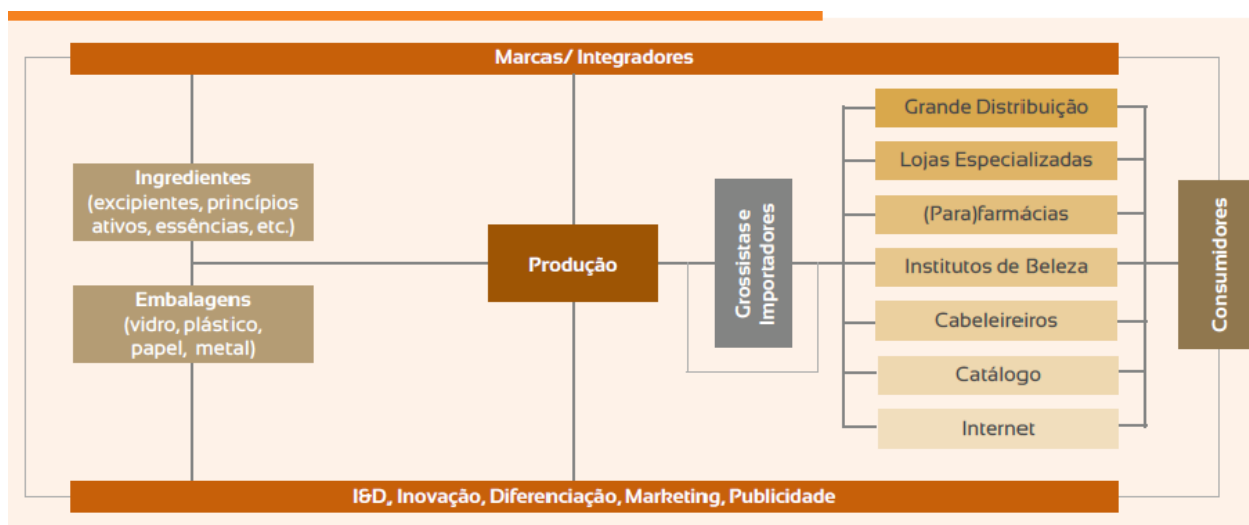
Em 2018 o mercado europeu foi o mais rentável a nível mundial, sendo o valor estimado de lucro nas vendas em retalho e plataformas comerciais de 78.6 biliões de euros. É estimado que o valor ganho para a economia europeia se já de pelo menos 29 mil milhões de euros em todos os anos, dos quais aproximadamente 11 mil milhões de euros provem da produção dos produtos cosméticos e de higiene pessoal. (os 18 biliões restantes são gerados indiretamente através da restante cadeia de valor). <sup>(2)</sup>

A cadeia de valores deste mercado inicia-se na produção e investigação para obtenção de ingredientes que irão compor as formulações. <sup>(2)(39)</sup>

Na maioria dos casos estes estudos são conduzidos em laboratórios pertencentes a grandes empresas como L’Oreal, Avon, Procter & Gamble, Johnson & Johnson por exemplo.

A produção propriamente dita na maioria das vezes é assegurada por empresas especializadas pertencentes ou por produtores mais pequenos de cariz familiar ou por “contract manufacturers” que são parcerias estabelecidas entre a empresa de produção e a empresa que financia o produto. <sup>(35)</sup>

Para que o produto chegue ao consumidor final também faz parte, da cadeia de valores, os grossistas e/ou os importadores que estabelecem a ligação entre a produção do produto e a sua obtenção nos pontos de venda. <sup>(35)</sup>



**Figura.1:** Cadeia de Valores dos Produtos Cosméticos. Retirado de: Ramalho *et al.*

O *design* e *marketing* das embalagens que contém os produtos também constituem uma fase importante na cadeia. Para além das alegações que os produtos possam conter, o aspeto da embalagem será o primeiro impacto que o consumidor terá do produto. A indústria tem tentado inovar nas apresentações e ao mesmo tempo reduzir a carga financeira que esta fase tem na produção.<sup>(35)</sup>

A contribuição económica da indústria de cosméticos e produtos de higiene pessoal está dividida em 3 formas:

- Impacto Direto: pela produção do produto
- Impacto Indireto: inclui todas as etapas da cadeia de valores acima e abaixo da etapa produção
- Impacto Induzido: Contribuição adicional pelo aumento da criação de emprego.

A cadeia de valor global da cosmética é dominada por grandes empresas e marcas sedeadas nos EUA, França, Japão, Alemanha, Reino Unido e Holanda.

Deste grupo de empresas faz parte a L'Oréal, a Unilever, a Procter & Gamble, a Estée Lauder, a Avon, a Johnson & Johnson, a Shiseido, a Beiersdorf, a Kao e a LVMH ou de marcas como a Olay, a L'Oréal, a Neutrogena, a Nivea, a Lancôme, a Avon, a Dove, a Estée Lauder e a Biore. Devido ao crescimento anual dos lucros, as pequenas e médias empresas europeias do setor de cosmética e produtos de higiene pessoal tem aumentado. Os países com maior aumento são França, Espanha e Itália.<sup>(2)(35)</sup>

A nível de exportação de produtos, na UE, os países dominantes são a França e Alemanha, compondo 50% do total de exportações feitas a nível europeu.<sup>(2)</sup>

Relativamente a Portugal, o mercado nacional de cosméticos e produtos de higiene pessoal tem aumentado e as exportações subiram segundo os dados de 2017.

Os principais destinos de exportação são Espanha, Angola e Reino Unido.

Nas vendas nacionais destacam-se os produtos para cuidados de pele, seguidos pelos produtos de higiene (25,3%), os perfumes e as fragrâncias (18,8%), os produtos de cuidados para o cabelo (18,3%) e a cosmética decorativa (9,5%).<sup>(40)</sup>



## 5. Discussão de casos práticos:

Para discussão de casos práticos escolhi dois produtos comercializados no mercado português que são vendidos, essencialmente, em farmácia comunitária e parafarmácias sendo por isso muitas vezes vendidos sob aconselhamento técnico de um farmacêutico.

Estes produtos pertencem a duas áreas das quais levam consumidor à procurar de produtos cosméticos ; anti envelhecimento da pele e queda de cabelo ou menor densidade capilar.

### 5.1 Creme de Noite Epigence 145 da MartiDerm



**Figura 2:** imagem do creme Black Diamand da marca MartiDerm (Retirado do site: <https://www.martiderm.pt/> e acedido no dia 13 de setembro de 2019)

O Creme de Noite Epigence 145 pertence à linha Black Diamond da marca MartiDerm para peles maduras e antienvelhecimento.

Na sua formulação contêm dois ingredientes patenteados: Epigen 145 e Dron x50 que segundo as alegações comerciais, estimulam a renovação celular e produção de colagénio e elastina.

As alegações do produto são as seguintes:

*“O Epigence 145 Cream aumenta a elasticidade, a firmeza e uniformiza o tom da pele, além de reduzir as rugas e fornecer luminosidade. Melhora a resiliência proporcionando um aspeto mais jovem e renovado”*

*“O Epigence 145 Cream foi elaborado para reprogramar a pele e atrasar os sinais de envelhecimento”*

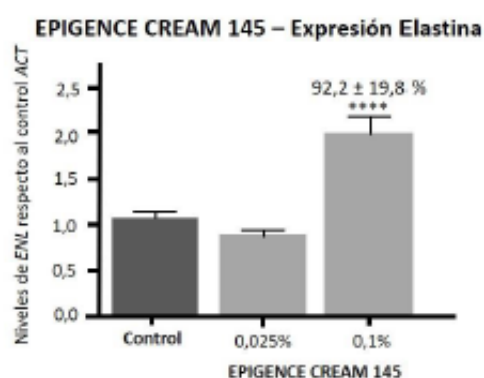
*“Reativam a capacidade de regeneração das células, aumentam a produção de ácido hialurónico, colagénio e elastina”*

Após o contacto com o fabricante, MartiDerm, obtive dois estudos de eficácia do produto, um estudo *in vitro* e outro *in vivo*.

No estudo *in vitro*, o objetivo foi avaliar os efeitos do creme Epigence 145 na expressão de elastina.

O procedimento do método consistiu no cultivo de fibroblastos humanos (da linhagem celular NHDF) Após o crescimento das células, estas foram expostas a duas concentrações diferentes do creme, a 0,025% e a 0,1% por um período de vinte e quatro horas.

Após tratamento das células e amplificação da resposta celular os resultados obtidos estão representados na figura seguinte (Figura 3).<sup>(41)</sup>



**Figura 3:** Expressão Relativa de ENL. (Retirado de Estudo pré-clínicos *in vitro* do creme Epigence 145)

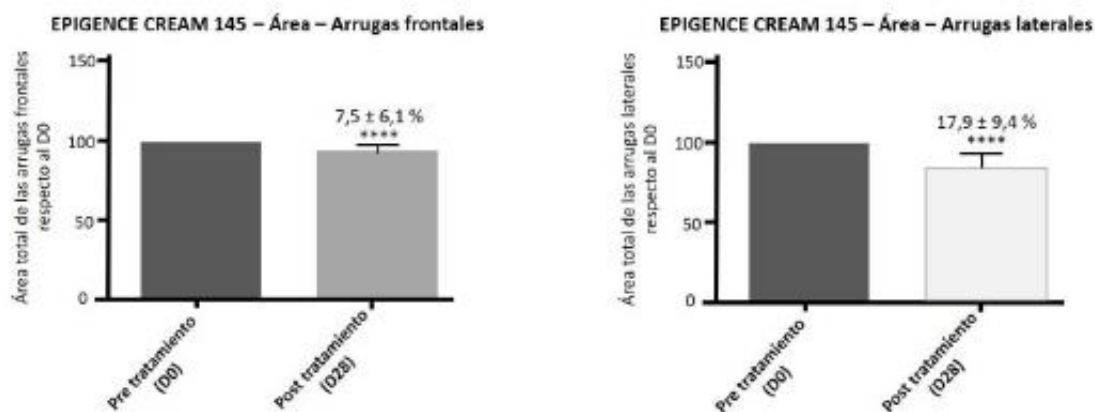
O controlo interno do estudo era a  $\beta$ -actina e análise dos dados obtidos no estudo utilizou o método de Pfaffl para determinar a expressão do controlo interno. Os valores obtidos possuem p-value de  $<0,05$ . Pelas barras representadas no gráfico é possível verificar que a concentração de 0,1% é a que exprime a atividade do produto nas células.<sup>(37)</sup>

No teste de eficácia *in vivo* realizaram um estudo monocêntrico aberto (apenas num único centro de ensaio em que os voluntários e o investigador sabiam qual o produto) com 20 mulheres não grávidas e que não tivessem a amamentar com idades compreendidas entre os 35 e 65 anos. O segundo critério de inclusão foi a seleção de voluntárias sem alterações cutâneas ou lesões na zona de avaliação.

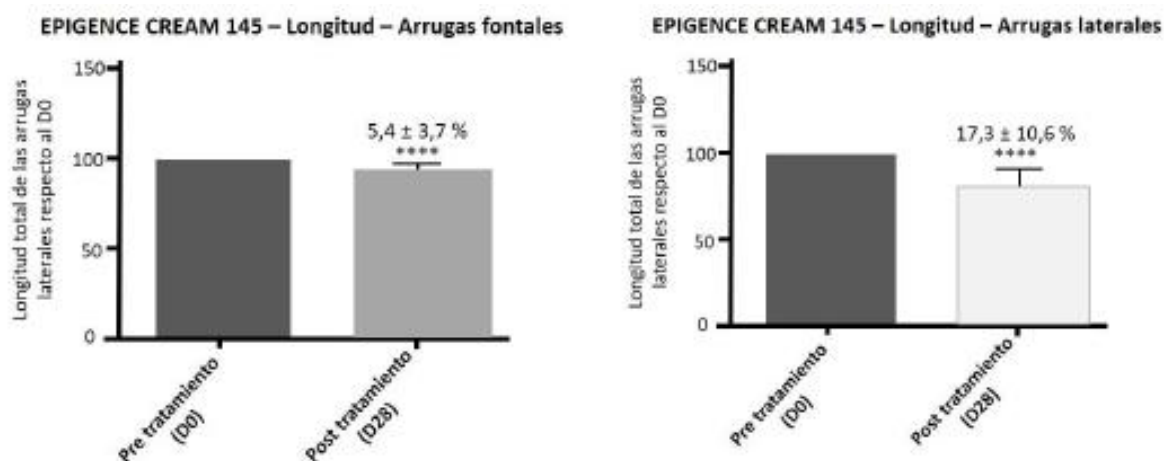
O tratamento consistiu na aplicação do creme de manhã no rosto, pescoço e zona de decote com ligeira massagem para absorção do creme e à noite a aplicação do creme de noite do mesmo modo durante 28 dias.

As imagens (resultados) consideraram três parâmetros, área total, comprimento e profundidade das rugas, para cada uma das voluntárias. As áreas experimentais definidas foram a testa (linhas glabellares) e o contorno dos olhos (linhas dos pés de galinha). <sup>(41)</sup>

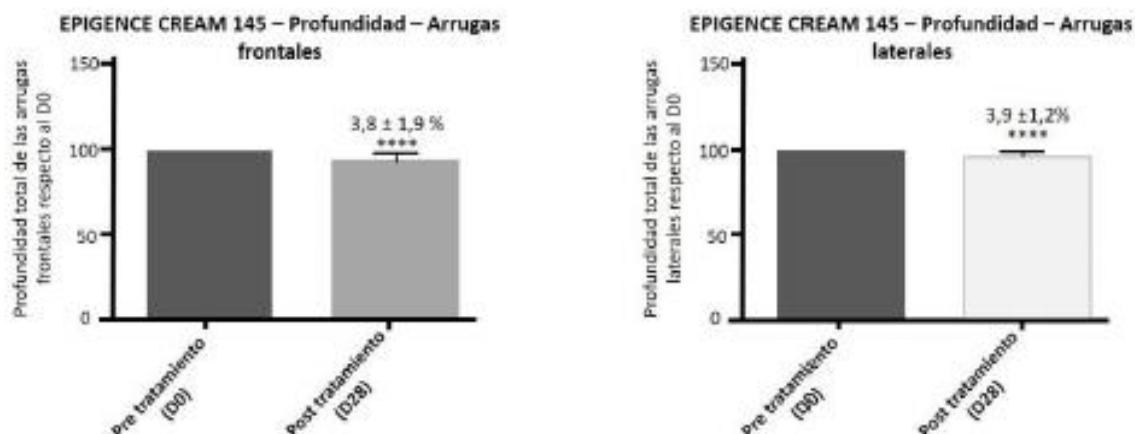
Os resultados obtidos após 28 dias estão representados nas figuras 4,5,6 e 7.



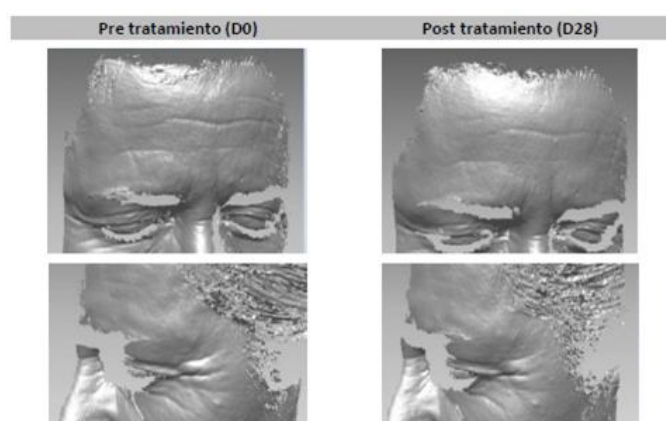
**Figura 4:** Representação da área total das rugas antes e pós-tratamento. (Retirado do Estudo pré-clínicos *in vitro* do creme Epigence 145)



**Figura 5:** Representação da área longitudinal das rugas antes e pós-tratamento. (Retirado do Estudo pré-clínicos *in vitro* do creme Epigence 145)



**Figura 6:** Representação da profundidade das rugas antes e pós-tratamento. (Retirado do Estudo pré-clínicos *in vitro* do creme Epigence 145).



**Figura 7:** Comparação representativa por imagem 3D, das rugas frontais e laterais. (Retirado do Estudo pré-clínicos *in vivo* creme Epigence 145)

Os estudos *in vivo* não possuem resultados estatisticamente diferentes pois apresentam muita variação. A redução área total, longitudinal e profunda das rugas frontais foram de 7,5%, 5,4% e 3,8% respectivamente enquanto que nas rugas laterais os valores de redução foram 17,9%, 17,3% e 3,9% para os mesmos parâmetros.

As imagens 3D mostram algum esbatimento das rugas frontais com pouca expressão nas laterais. <sup>(41)</sup>

Relativamente aos resultados do estudo *in vitro*, este evidencia o efeito do creme na expressão de elastina pelos fibroblastos.

Contudo estudo, fornecido pelo fabricante, não fornece informações quanto ao aumento de produção de colagénio e de ácido hialurónico. O modelo *in vitro* utilizado não é o que mais se aproxima da pele humana.

Em relação aos estudos *in vivo*, a amostra escolhida representa o público-alvo mas o intervalo de idades não permite aferir a fiabilidade dos resultados, uma vez que as características da pele são muito diferentes entre os 35 e 65 anos e não está explícito a número de pessoas de cada idade nem os resultados estão separados por faixa etária.

Conclui-se que as alegações do produto não são totalmente sustentadas pelos estudos fornecidos pelo fabricante pela falta de dados sobre outros parâmetros e pela escolha de faixa etária do estudo clínico.

Ainda há que referir que a expressão “reprogramar a pele” poderá induzir o consumidor em erro uma vez que pode percecionar que o ingrediente patenteado irá alterar geneticamente os fibroblastos da que é algo que não acontece e não poderia pela própria definição de produto cosmético.

## 5.2 Shampoo Ducray Anaphase +

O Shampoo Ducray Anaphase + pertence à linha de produtos da Ducray, um das marcas detentoras pela empresa francesa Pierre Fabre Dermatologie.

É um shampoo fortificante para complemento de tratamento com queda de cabelo. Segundo as alegações comerciais a sua formulação contendo vitaminas e agentes volumizadores permite:

*“Fortalecer fios fracos e quebradiços”.*

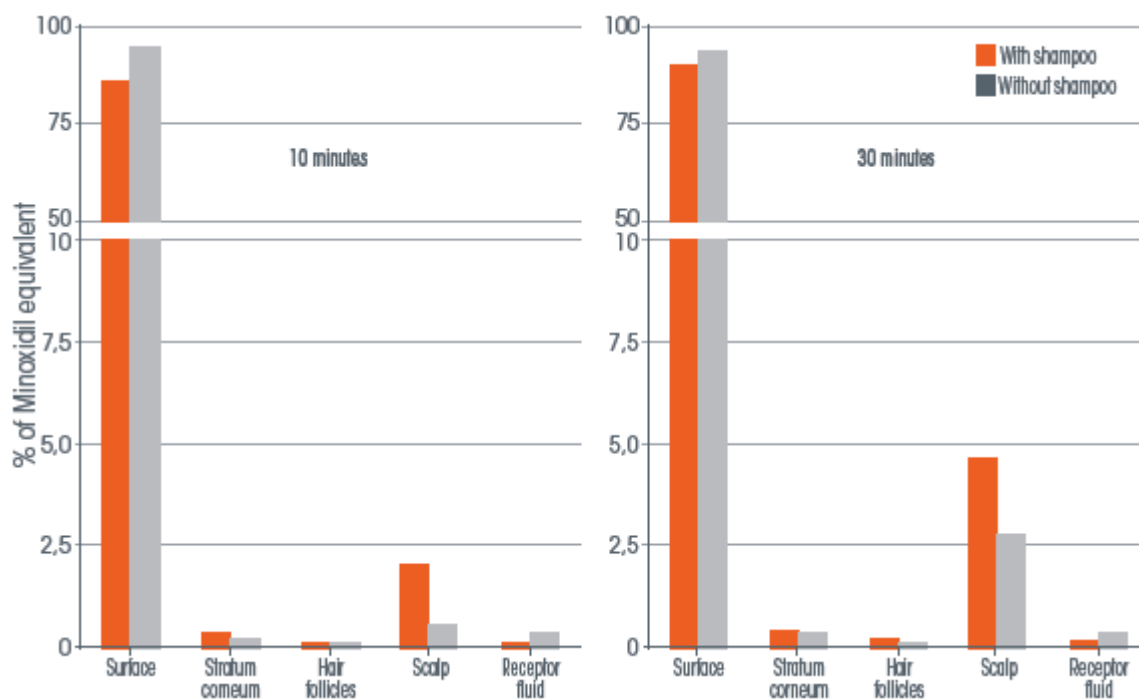
*“Ideal para quem deseja cabelos mais cheios e com vitalidade ao longo do dia, desde a primeira aplicação”.*

*“Seu uso potencializa a eficácia dos demais tratamentos antiqueda. É o caso do Minoxidil, que é absorvido até 5x mais se utilizado em conjunto com o Anaphase + Shampoo.”*

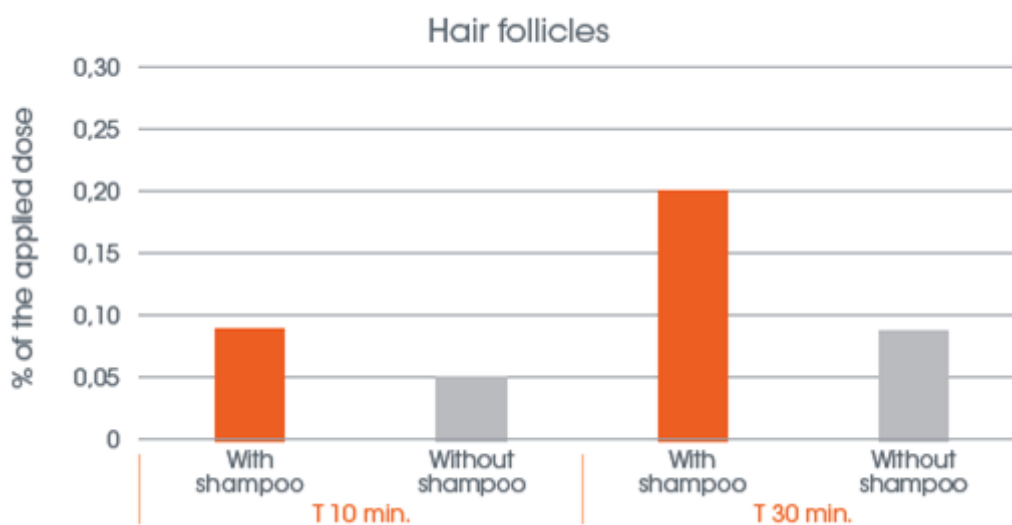
Por motivos de proteção legais e comerciais não me foram cedidos os estudos *in vitro* e *in vivo* sobre o produto, tendo sido enviado uma comunicação em painel (*poster*) cedido pela empresa do estudo da penetração do minoxidil no escalpe após o tratamento prévio com o Shampoo Ducray Anaphase +.

O estudo teve como modelo amostras de escalpe humana com uma área de 10µl/cm<sup>2</sup> e a medição de minoxidil marcado ocorreu aos 10 minutos e 30 minutos após aplicação de minoxidil. O minoxidil marcado foi quantificado em diferentes estruturas da pele.

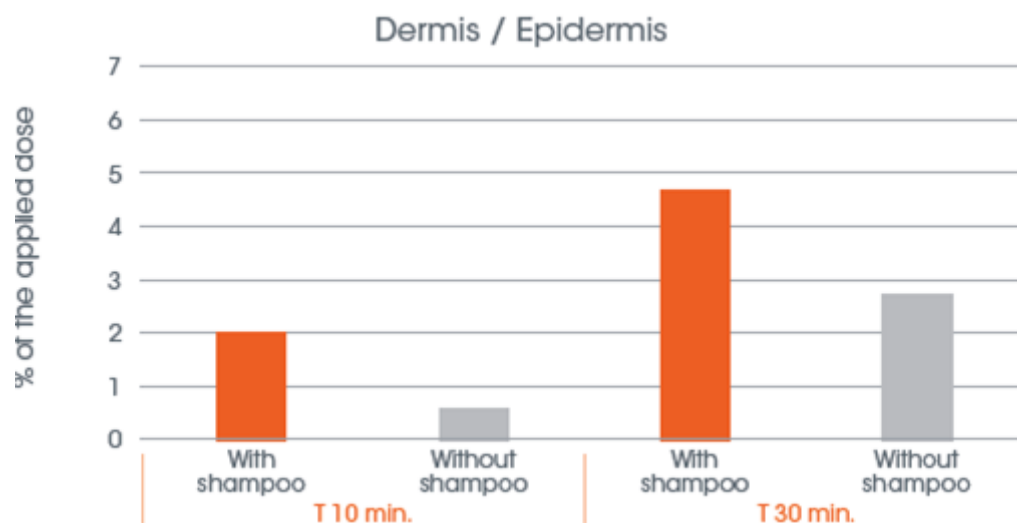
Os resultados obtidos estão apresentados nas figura 8, 9 e 10.<sup>(42)</sup>:



**Figura 8:** Distribuição após 10 e 30 minutos de utilização. (Retirado de Poster Ducray Anaphase +)



**Figura 9:** Percentagem de minoxidil recuperado. (Retirado de Poster Ducray Anaphase +)



**Figura 10:** Percentagem de minoxidil recuperado na pele. (Retirado de Poster Ducray Anaphase +)

Os resultados apresentados pelo *poster* sustentam que efetivamente o tratamento prévio com o Shampoo Ducray Anaphase + aumenta as concentrações de minoxidil no escalpe.

Contudo não temos como extrapolar esses resultados para a utilização efetiva pelos consumidores em condições normais e razoáveis. <sup>(38)</sup>

Tais dados não foram fornecidos e o presente estudo do *poster* não é suficiente aferir se todos os estudos realizados para suporte das alegações acima mencionadas são conclusivos. <sup>(38)</sup>

## 6. Conclusões

Pela análise da evolução legal dos regulamentos e outros documentos ate aos que hoje estão em vigor referentes aos produtos cosméticos conclui-se que a tendência é regular cada vez mais a indústria de cosmético de forma a proteger, a cima de tudo a segurança do consumidor e há preocupação por parte das autoridades que as alegações contidas no produto sejam verdadeiramente fundamentadas para não prejuízo do consumidor.

Em julho de 2019 entrou em vigor dois novos anexos relativamente às *free-forms* e produtos hipoalergénicos que irá obrigar as indústrias a encontrar novos métodos ou adaptar os já existentes para que estas alegações estejam em concordância com os novos anexos.

A proibição dos testes em animais acelerou o desenvolvimento de metodologias alternativas para testar os produtos cosméticos principalmente ao nível de segurança.

Sendo um mercado que cresce anualmente em todo o mundo, os interesses económicos de investimento neste tipo de produtos são cada vez maiores surgindo mais variedade de produtos e alegações. Algumas alegações tendem a induzir o consumidor em erro porque facilmente podem ser mal interpretadas pelo público-alvo que procura aquele produto em específico para determinado objetivo. Novas metodologias de estudo de eficácia dos produtos tem surgido em todo o mundo, inovando as alegações dos produtos o que torna ainda mais urgente regulamentação neste âmbito.

O caso prático do creme Epigence 145 da MartiDerm foi exemplo apresentado na presente monografia da utilização de expressões que facilmente induzem o consumidor em erro.

O verbo “reprogramar” impele à alteração das células a nível genético, como se estas ficassem mais “jovens”. Tal ação seria impossível só pela definição de produtos cosmético presente nas leis europeias.

Muitas vezes o delineamento do estudo na análise da eficácia e sustentação de prova é feito de forma a que os resultados sejam os esperados pelo fabricante, como por exemplo ao nível dos estudos sensoriais.

Conclui-se assim que há um buraco a preencher pelas entidades reguladoras na regulamentação dos tipos de estudos que as industrias deveriam delinear para que haja maior harmonização, comparação entre produtos e que seja salvaguardada o critério de decisão informada do consumidor.



## Bibliografia:

1. Power C. Cosmetics, identity and consciousness. J Conscious Stud. 2010;
2. Cosmetics Europe. Contribution of the european cosmetics Socio-Economic Contribution of the European Cosmetics Industry May 2018. [consultado a 26 de abril de 2019] Disponível em: [file:///Users/moneteugene/Downloads/CE\\_Socio\\_Economic\\_Report\\_2018 \(3\).pdf](file:///Users/moneteugene/Downloads/CE_Socio_Economic_Report_2018%20(3).pdf)
3. Cosmética, etimología - Posidonia Cosmetics . [consultado a 15 de abril 2019] Disponível em: <https://posidoniacosmetics.es/-cosmetica-etimologia/>
4. Chaudhri SK, Jain NK. History of cosmetics. Asian J Pharm. 2009.
5. Cosmetics Europe - The Personal Care Association :: History of Cosmetics [consultado em 5 maio de 2019]. Disponível em : <https://cosmeticseurope.eu/cosmetics-industry/history-cosmetics/>
6. Jenkins JW. Cosmetics: Science and technology. J Am Oil Chem Soc. 1973;
7. Tratado de Roma (CEE) [consultado a 15 de abril de 2019] Disponível em: <https://www.europarl.europa.eu/about-parliament/pt/in-the-past/the-parliament-and-the-treaties/treaty-of-rome>
8. Europeu C. Directiva do Conselho 76/768/CEE. 1976. p. 1–31.
9. Cosmetics Europe - The Personal Care Association :: About Us. [consultado a 28 de abril de 2019]. Disponível em: <https://cosmeticseurope.eu/about-us/>
10. Cosméticos. [consultado em 5 de maio de 2019]. Disponível em: [http://app10.infarmed.pt/25\\_anos/3/cosmeticos.html](http://app10.infarmed.pt/25_anos/3/cosmeticos.html)
11. Assistência M da S e. Decreto-Lei nº375/72 de 3 de Outubro. 1972.
12. Das OC, Europeias C. Diretiva nº 93/35/CEE. 1993.
13. Europeia C. Regulamento (CE) N.º 1223/2009 do parlamento europeu e do conselho de 30 de Novembro de 2009. 2009;1–23.
14. Europeu P. Regulamento (UE) 2019/831 da comissão de 22 de maio de 2019.
15. Regulamento (UE) Nº 655/2013 da Comissão de 10 de Julho de 2013.
16. Goossens A. New cosmetic contact allergens. Cosmetics. 2015

17. Infarmed. Circular Informativa nº 106/CD/100.20.200.2018.
18. Infarmed. Circular Informativa nº 097/CD/550.20.001. 2019.
19. C. Europeia. Relatório da comissão ao parlamento europeu e ao conselho sobre o desenvolvimento, a validação e a aceitação legal de métodos alternativos aos ensaios em animais no domínio dos produtos cosméticos. 2018;
20. Oficial J, Regulamento DOC, Parlamento DO, Europeia C, Europeu S. Jornal Oficial da União Europeia L 300/1. 2009;
21. Rossignol MR. The 7th Amendment to the Cosmetics Directive. ATLA Alternatives to Laboratory Animals. 2005.
22. Computational Methods | EU Science Hub. [consultado a 5 de agosto de 2019]. Disponível em: <https://ec.europa.eu/jrc/en/eurl/ecvam/alternative-methods-toxicity-testing/computational-methods>
23. Paini A, Sala Benito JV, Bessems J, Worth AP. From in vitro to in vivo: Integration of the virtual cell based assay with physiologically based kinetic modelling. Toxicol Vitro. 2017
24. Calixto LS, Infante VHP, Maia Campos PMBG. Design and Characterization of Topical Formulations: Correlations Between Instrumental and Sensorial Measurements. AAPS PharmSciTech. 2018 May
25. Alternative methods for toxicity testing | EU Science Hub . [consultado a 15 de agosto de 2019]. Available from: <https://ec.europa.eu/jrc/en/eurl/ecvam/alternative-methods-toxicity-testing>
26. Validated test methods | EU Science Hub [Internet]. [consultado a 20 de agosto de 2019]. Disponível em: <https://ec.europa.eu/jrc/en/eurl/ecvam/alternative-methods-toxicity-testing/validated-test-methods>
27. OECD. In Vitro 3T3 NRU Phototoxicity Test. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris. 2019.
28. OECD. Vitrigel-Eye Irritancy Test Method for Identifying Chemicals not requiring Classification and Labelling for Eye Irritation or Serious Eye Damage. Guidel Test Chem. 2019;(June):1–27.
29. Netzlaff F, Lehr CM, Wertz PW, Schaefer UF. The human epidermis models

- EpiSkin®, SkinEthic® and EpiDerm®: An evaluation of morphology and their suitability for testing phototoxicity, irritancy, corrosivity, and substance transport. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2005.
30. OUR TECHNOLOGY – Microfactory [consultado a 30 de agosto de 2019]. Disponível em : <http://www.microfactory.eu/our-technology/?lang=en>
  31. Nobile V. Guidelines on Cosmetic Efficacy Testing on Humans. Ethical, Technical, and Regulatory Requirements in the Main Cosmetics Markets. *J Cosmetol Trichology*. 2016;02(01):1–10.
  32. Dąbrowska M, Mielcarek A, Nowak I. Evaluation of sex-related changes in skin topography and structure using innovative skin testing equipment. *Ski Res Technol*. 2018;
  33. Remspec Corporation - TissueView™ . [consultado a 12 de setembro de 2019]. Disponível em: <http://www.remspec.com/TissueView.shtml>
  34. Santana ÉEDP, Sobrinho ZA. Um Modelo Conceitual Sobre a Influência do Amor à Marca no Comportamento do Consumidor no Concernente à Indústria do Futebol. XXXII Encontro da Anpad. 2008;
  35. Filipovic M, Lukic M, Djordjevic S, Krstonosic V, Pantelic I, Vuleta G SS. Towards satisfying performance of an O/W cosmetic emulsion: screening of reformulation factors on textural and rheological properties using general experimental design. 2017;
  36. Intersecting the Senses: Synesthesia to Connect Cosmetics with Emotion [consultado a 1 de setembro de 2019]. Disponível em: <https://www.cosmeticsandtoiletries.com/testing/sensory/Intersecting-the-Senses-Synesthesia-to-Connect-Cosmetics-with-Emotion-475188713.html>
  37. Applied Neuroscience to Understand Cosmetic Consumers: Product Development (part III) [consultado a 13 de setembro de 2019]. Disponível em: <https://www.cosmeticsandtoiletries.com/testing/methoddevelopment/Applied-Neuroscience-to-Understand-Cosmetic-Consumers-Product-Development-part-III-323009291.html>
  38. Givaudan unveils Sensityl™, a sustainable concentrate of marine biotechnology for cosmetics that also influences consumers' mood | Givaudan [consultado a 3 de setembro de 2019]. Disponível em: <https://www.givaudan.com/media/media->

releases/2019/givaudan-launches-sensityl

39. Ramalho E, Rodrigues H, Moreira J. Cosmética no Contexto Nacional e Internacional. Exponor. 2014;
40. Portal do INE [Internet]. [cited 2019 Sep 15]. Available from:  
[https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpgid=ine\\_main&xpid=INE&xlang=pt](https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpgid=ine_main&xpid=INE&xlang=pt)
41. Efectos AIDELOS, Cream DEE, La S. Estudios preclínicos in vitro. 2017;1–6.
42. Jacques C, Guingand Y, Liegard L, Bessou-Touya S, Hélène D. Impact of a stimulating cream shampoo treatment on the penetration of minoxidil through hair follicles. J Invest Dermatol. 2017;137(5):S153.

## **ANEXOS**

1. ANÁLISIS *IN-VITRO* DE LOS EFECTOS DE EPIGENCE 145 CREAM SOBRE LA EXPRESIÓN DE ELASTINA



**Centro:** Bionos Biotech S.L

**Fecha:** Junio 2017

**Ref:** INF. 279.07.04

**INTRODUCCIÓN:** El envejecimiento de la piel es un proceso natural causado tanto por cambios intrínsecos como por daños extrínsecos. Gran parte del cambio se produce en la dermis, que se compone principalmente de una matriz extracelular (ECM) densa y rica en colágeno que proporciona estructura y soporte para las células de la piel y confiere resistencia a la tensión y firmeza a la piel. Dentro de la ECM dérmica, el envejecimiento se asocia con un engrosamiento de las fibrillas de colágeno y la desorganización del contenido total de colágeno y al aumento de la fragmentación de las fibrillas de elastina. Además, el envejecimiento de la piel se asocia con un aumento de los niveles de metaloproteinasas de la matriz, que pueden descomponer las fibras de colágeno y elastina. La elastina es una proteína altamente elástica en el tejido conectivo y permite que muchos tejidos del cuerpo recuperen su forma después de estirarse o contraerse. La elastina ayuda a que la piel vuelva a su posición original cuando se la estira, su expresión está relacionada con la firmeza de la piel.

**OBJETIVO:** Evaluación *in vitro* de los efectos del tratamiento EPIGENCE 145 CREAM, sobre la expresión génica de Elastina, después de 24 horas de tratamiento en fibroblastos humanos primarios dérmicos (NHDF).

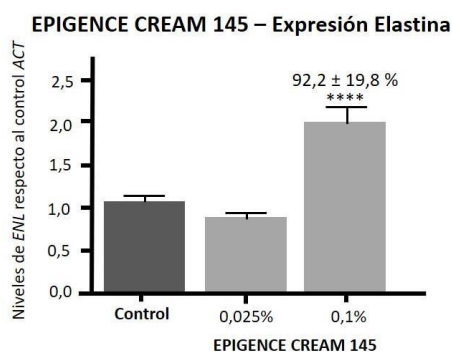
**METODOLOGÍA:**

1. Determinación de las concentraciones no citotóxicas para el estudio *in vitro*. Evaluación de la viabilidad celular de los queratinocitos tras la aplicación de EPIGENCE 145 CREAM a concentraciones diferentes mediante tinción con solución de azul de tripan.
2. Tratamiento con EPIGENCE 145 CREAM. Los fibroblastos fueron cultivados a una densidad de 100.000 células/pocillo en una placa de 12 pocillos, en medio de crecimiento. Seguidamente, se reemplazó el medio de cultivo por uno nuevo con 2 concentraciones diferentes de EPIGENCE 145 CREAM (0,025% y 0,01%).
3. Extracción y purificación del ARN total. Tras 24h de incubación con tratamiento se extrajo el ARN total mediante un kit comercial de extracción. A continuación, se trató con DNase-I para eliminar posibles contaminaciones de ADN genómico
4. Cuantificación de la expresión de génica de ELN. El ARN de *ENL* y *ACT* ( $\beta$ -actina, control interno) se retrotranscribió a cADN, se amplificó y cuantificó mediante reacción en cadena de la polimerasa a tiempo real (RT-q-PCR).

1. Análisis de datos. El análisis de datos se realizó utilizando el método de *Pfaffl*, para determinar la expresión génica respecto al control interno (*ACT*). Los valores obtenidos se analizaron estadísticamente, tomando como umbral de significancia un p-valor <0,05.

## RESULTADOS:

Los resultados muestran que la aplicación de EPIGENCE 145 CREAM a concentración 0,1% incrementa significativamente la expresión del gen de la elastina (*ELN*) en un  $92,2 \pm 19,8\%$ , tras 24 horas de incubación en fibroblastos humanos primarios dérmicos (NHDF), en comparación con el control sin tratamiento (**Figura 1**).



**Figura 1. Expresión relativa de ENL en las distintas condiciones experimentales.** El tratamiento con EPIGENCE CREAM 145 aumenta la expresión de ENL en fibroblastos en cultivo respecto al control no tratado, induciendo un efecto reafirmante. \*\*\*\*significancia estadística, p-valor < 0,0001. ENL: gen Elastina.

## CONCLUSIÓN:

En conclusión, el tratamiento *in vitro* durante 24 horas con EPIGENCE CREAM 145 en fibroblastos humanos (NHDF) induce un efecto reafirmante a través de un aumento estadísticamente significativo de los niveles de expresión de elastina (*ENL*) en un  $92,2 \pm 19,8$ .



## ESTUDIO CLÍNICO *IN VIVO* EPIGENCE 145 CREAM Y EPIGENCE 145 SLEEPING CREAM

- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA ANTIARRUGAS DEL TRATAMIENTO CON EPIGENCE 145

**Centro:** Bionos Biotech, S.L

**Fecha:** Junio 2017

**Ref:** INF.280.20.10

**OBJETIVO:** Evaluación *in vivo* de la eficacia antiarrugas con el tratamiento EPIGENCE 145 (Epigence 145 Cream + Epigence 145 Sleeping Cream), mediante Tecnología Hiperespectral 3D, en voluntarios humanos durante 28 días de tratamiento, tras la aplicación tópica.

### **METODOLOGÍA:**

**Diseño del estudio:** estudio monocéntrico abierto, donde cada voluntario era su propio control.

#### **Criterios de inclusión:**

- 20 mujeres no embarazadas ni en periodo de lactancia entre 35 y 65 años
- Ausencia de alteraciones cutáneas en la zona de evaluación

#### **Tratamiento. Modo de aplicación:**

- Mañana: aplicar EPIGENCE 145 CREAM en el rostro, el cuello y el escote mediante un ligero masaje hasta su completa absorción.
- Noche: aplicar EPIGENCE 145 SLEEPING CREAM en el rostro, el cuello y el escote mediante un ligero masaje hasta su completa absorción.

#### **Evaluación de la eficacia antiarrugas:**

Para la evaluación de la eficacia antiarrugas se tomaron imágenes hiperespectrales en 3D de los voluntarios al inicio (día 0) y al final (día 28) del estudio para identificar la presencia y localización de arrugas en cada uno de los voluntarios.

La técnica de captura de imágenes hiperespectrales en 3D se basa en la combinación de tecnología de imágenes hiperespectrales y digitalización 3D en rangos visibles e infrarrojos (canales VIS y NIR).

Las imágenes captadas se procesaron y se obtuvieron 3 parámetros (área total, longitud y profundidad de las arrugas) para cada uno de los voluntarios. El área experimental se definió como la frente (líneas glabellar) y el contorno del ojo (líneas de patas de gallo), ya que son áreas óptimas para detectar y cuantificar las arrugas.

#### **RESULTADOS:**

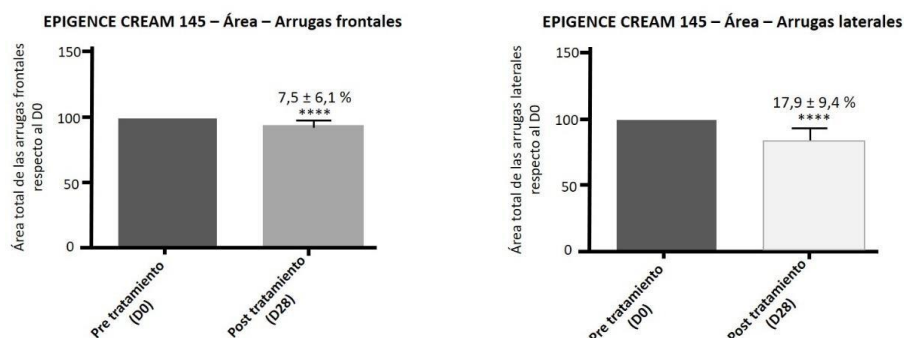
Los valores obtenidos antes y después del tratamiento fueron analizados para evaluar el área total, la longitud y la profundidad de cada arruga reconocida por el sistema





## 1. Área de las arrugas

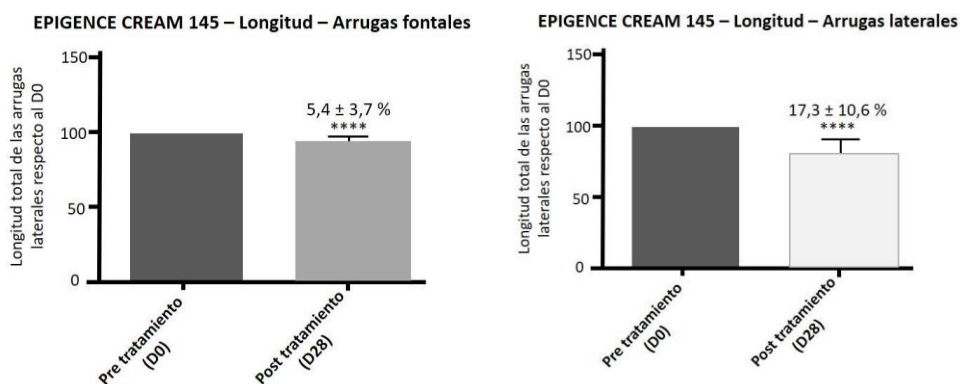
Los resultados muestran que el tratamiento con Epigence 145 durante 4 semanas reduce significativamente al área total de las arrugas frontales y laterales en un  $7,5 \pm 6,1\%$  y  $17,9 \pm 9,4\%$ , respectivamente, en comparación con su propio control a día 0 (paired T-Student), tal y como se muestra en la **Figura 1**.



**Figura 1.** Representación de los resultados pre y post tratamiento del área de las arrugas. A la izquierda arrugas frontales (frente) y a la derecha laterales (patas de gallo). N=21. \*\*\*\* p-valor < 0,001, resultado estadísticamente significativo.

## 2. Área de las arrugas

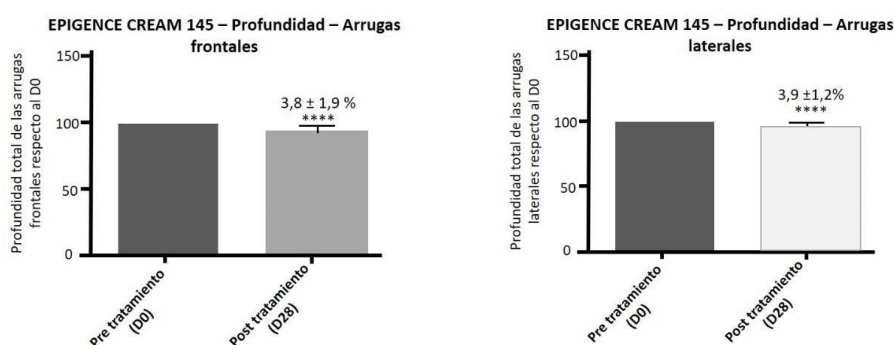
Los resultados muestran que el tratamiento con Epigence 145 durante 4 semanas reduce significativamente la longitud total de las arrugas frontales y laterales en un  $5,4 \pm 3,7\%$  y  $17,3 \pm 10,6\%$ , respectivamente, en comparación con su propio control a día 0 (paired T-Student), tal y como se muestra en la **Figura 2**.



**Figura 2.** Representación de los resultados pre y post tratamiento de la longitud de las arrugas. A la izquierda arrugas frontales (frente) y a la derecha laterales (patas de gallo). N=21. \*\*\*\* p-valor < 0,001, resultado estadísticamente significativo

## 1. Área de las arrugas

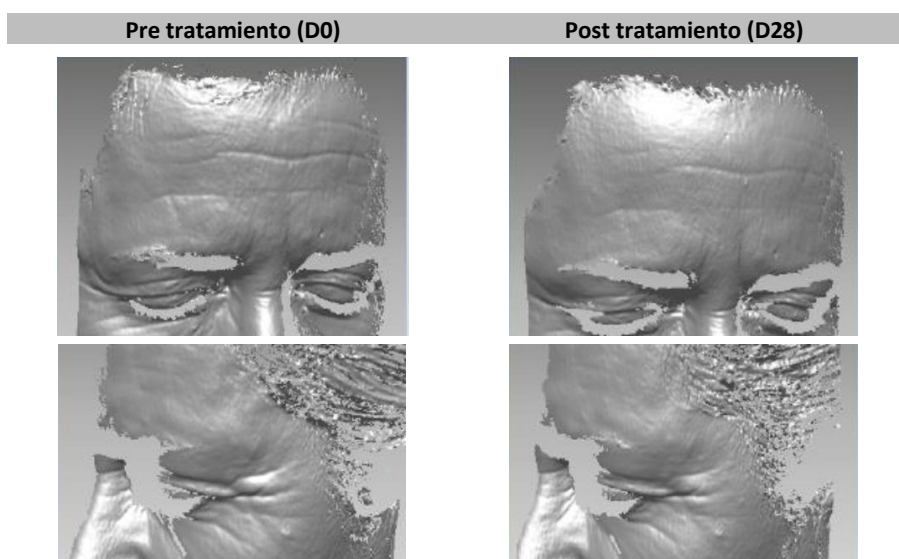
Los resultados muestran que el tratamiento con Epigence 145 durante 4 semanas reduce significativamente la profundidad total de las arrugas frontales y laterales en un  $3,8 \pm 1,9\%$  y  $3,9 \pm 1,2\%$ , respectivamente, en comparación con su propio control a día 0 (paired T-Student), tal y como se muestra en la **Figura 3**.



**Figura 2.** Representación de los resultados pre y post tratamiento de la profundidad de las arrugas. A la izquierda arrugas frontales (frente) y a la derecha laterales (patas de gallo). N=21. \*\*\*\* p-valor < 0,001, resultado estadísticamente significativo.

## MACROFOTOGRAFIAS:

La **Figura 4** muestra un caso representativo de arrugas frontales y laterales.



**Figura 4.** Caso representativo. Arriba: arrugas frontales (frente). Abajo: arrugas laterales (patas de gallo).

**CONCLUSIÓN:**

La aplicación tópica *in vivo* del tratamiento Epigence 145 durante 28 días (Epigence 145 Cream aplicada por la mañana y Epigence 145 Sleeping Cream aplicado por la noche) en 21 voluntarios humanos, reduce significativamente el área total, la longitud y la profundidad de las arrugas frontales en un 7,5 %, 5,4 % y 3,8 %, respectivamente. Al mismo tiempo, el tratamiento reduce significativamente el área total, la longitud y la profundidad de las arrugas laterales en un 17,9 %, 17,3 % y 3,9 %, respectivamente.

# Impact of anaphase shampoo treatment on the penetration of minoxidil through hair follicles

Carine Jacques<sup>1</sup>, Camille Genies<sup>1</sup>, Vincent Durosier<sup>1</sup>, Sandrine Bessou-Louya<sup>1</sup> and Helène Duplan<sup>2</sup>  
1/ Centre de Recherche Pierre Fabre, Dermo-cosmétique, Toulouse, France. - 2/ Laboratoires Dermatologiques Ducray, Lavalur, France  
carine.jacques@pierre-fabre.com

## INTRODUCTION

Androgenetic alopecia (AGA) in men presents clinically with reduced hair density and hair width due to shortening of the hair cycle in genetically predisposed scalp areas. The effectiveness of hair growth-promoting agents, like Minoxidil, in AGA has been demonstrated in numerous randomized controlled trials. Our laboratories developed a stimulating cream shampoo that prepares the scalp to reactivate its vital functions and those of the hair. This stimulating cream shampoo can be used before application of Minoxidil solution and help the penetration of Minoxidil following topical application.

The aim of this study was to investigate the difference of rate and extent of the in-vitro penetration through hair follicles of Minoxidil following topical application with and without pre-treatment with the stimulating cream shampoo.

## RESULTS

The skin penetration study was realized at finite conditions (10µl/cm<sup>2</sup>), on human scalp at two different times (10 and 30 minutes after Minoxidil application). The human scalp was mounted on dynamic cells using radiolabelled compounds (3H-Minoxidil). 3H-Minoxidil was quantified in the different compartments of the skin (surface, stratum corneum, hair follicles, remaining skin and receptor fluid) by scintillation counting.

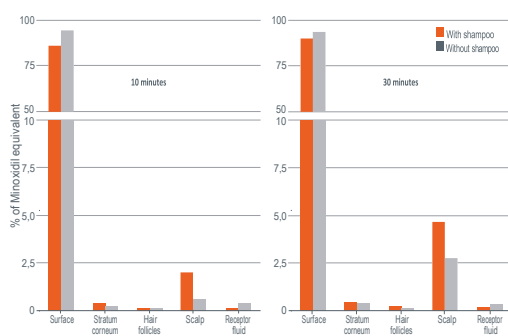
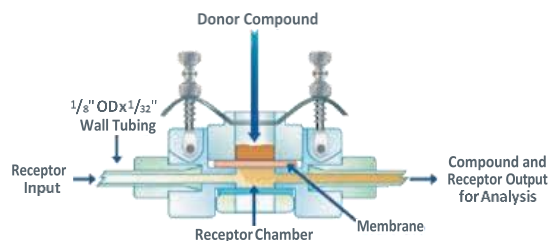


Figure 2: Repartition of the radioactivity in the different compartments after 10 min and 30 min

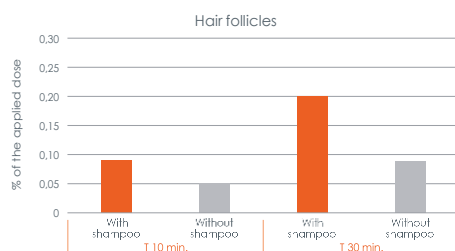


Figure 3: Percentage of minoxidil recovered in the hair follicles with or without pre-treatment with the stimulating cream shampoo (n=7; Meant SEM)

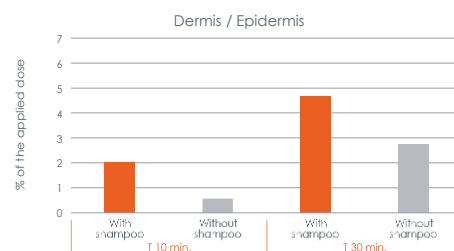


Figure 4: Percentage of minoxidil recovered in the dermis/epidermis with or without pre-treatment with the stimulating cream shampoo (n=7; Meant SEM)

For the condition without shampoo, Minoxidil recovered in hair follicles was 0.28% (corresponding to 0.00087% of the applied dose/hair follicles and 0.00435 µgeq Minoxidil/hair follicle) and the total absorption was 3.7% (corresponding to 18.60 µgeq/cm<sup>2</sup> of Minoxidil).

For the condition with shampoo, Minoxidil recovered in hair follicles was 0.47% (corresponding to 0.00157% of the applied dose/hair follicle and 0.00803 µgeq Minoxidil/hair follicle) and the total absorption was 5.7% (corresponding to 28.59 µgeq/cm<sup>2</sup> of Minoxidil).

**After pre-treatment with the stimulating cream shampoo, higher quantities of minoxidil were recovered into the hair follicles, scalp whatever the time of treatment with Minoxidil solution (10 or 30 min).**

## CONCLUSION

The formulation containing 3H-Minoxidil was applied on 7 donors on the condition with the stimulating cream shampoo and without shampoo for two times 10 and 30 min. Minoxidil mean absorption is higher with pre-treatment with the stimulating cream shampoo after 10 and 30 min of Minoxidil solution application. Large amount of minoxidil was recovered into the scalp (up to 5% of the applied dose).

**After pre-treatment with stimulating cream shampoo, quantities of minoxidil**